



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

**“CORRELAÇÕES ENTRE ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS E PARÂMETROS
DE QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA CRÓNICA
DA VÁLVULA MITRAL”**

José Martins de Carvalho Sacadura Botte

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor António José de Freitas Duarte

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pomba

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

ORIENTADOR

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2012

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

“CORRELAÇÕES ENTRE ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS E PARÂMETROS DE QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA CRÓNICA DA VÁLVULA MITRAL”

José Martins de Carvalho Sacadura Botte

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor António José de Freitas Duarte

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutora Maria Constança Matias Ferreira Pomba

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

ORIENTADOR

Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

CO-ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2012

LISBOA

A José de Sacadura Botte Corte Real, não há maior orgulho nesta vida do que poder dizer que sou seu filho. Dedico-lhe este trabalho por ser o maior Homem que conheci, porque quero viver a minha vida à sua imagem.

“ ...

If you can talk with crowds and keep your virtue,
Or Walk with Kings – nor lose the common touch,
If neither foes nor loving friends can hurt you,
If all men count with you, but none too much;
If you can fill the unforgiving minute
With sixty seconds' worth of distance run,
Yours is the Earth and everything that's in it,
And – which is more – you'll be a Man, my son! ”

Rudyard Kipling

Agradecimentos

Quando era um miúdo, devia ter uns 5, talvez 6 anos, disse à minha Mãe que queria ser veterinário. A resposta foi imediata: “É melhor pensares noutra coisa porque isso é muito difícil”. Assim aceitei a resposta e fui pensando noutras coisas. À medida que os anos foram passando e a vontade de ser veterinário crescia, também crescia a confiança da minha Mãe em mim, até que hoje, com o sonho realizado, não há ninguém neste Mundo que acredite mais em mim do que ela, que tenha mais orgulho em mim, que mais apoie as minhas decisões. Por ser a pessoa mais importante na minha vida, por ser um exemplo para tanta gente, por estar sempre ao meu lado, pela enorme admiração que tenho por si, muito obrigado Mãe! Também a si dedico este trabalho como dedicarei todos os triunfos futuros na minha vida. Adoro-a do fundo do coração.

Ao Dr. Rui Máximo, por ter aceitado o desafio, por me ter dado a honra de ser o seu primeiro estagiário, por me ter transmitido tantos conhecimentos e valores, por representar o que eu espero ser um dia como veterinário, por me ter devolvido a ambição e a vontade de aprender, por acreditar tanto em mim, por exigir sempre mais, por ser um bom amigo, muito obrigado.

À Dra. Anabela Torres, ao Dr. Nuno Gomes da Silva e à Sara João, por também me terem ensinado tanto, por serem profissionais de excelência e amigos que tanto valorizo.

Ao Professor Doutor José Sales Luís, por ter aceitado ser meu orientador, por tudo o que me transmitiu ao longo do curso, muito obrigado

À Professora Doutora Isabel Neto Fonseca, pela sua enorme disponibilidade e pela imprescindível ajuda com a realização da análise estatística deste trabalho, obrigado.

À minha Tia Bé, que tem o maior coração do Mundo e é um modelo de excelência em tudo o que faz, por ser uma segunda Mãe, por ser o meu “anjo da guarda”, pela enorme ajuda que me deu ao longo do curso e agora com este trabalho, porque a adoro tanto, obrigado!

Às minhas queridas Avós que tanto adoro, por me terem transmitido os valores que hoje regem a minha vida, por serem tão importantes para mim, porque sem elas nunca teria podido concluir o meu curso, muito obrigado!

À minha querida Tia Tete, por não me deixar esquecer que nem tudo na vida é ciência, por iluminar o meu caminho, pelos abraços apertados, obrigado.

Aos Tios Miguel e Manela, João e Mafalda, Augusto e Rosarinho, Pedro e Isa.

Aos meus queridos amigos André, Daniela, Ivo, Lara, Pedro Moreira, Miguel Ângelo, Teresa, Dinis, Sr. Prof. Dr. Coelho Gil, Alejandro, Mike, Cinz, Yiana, Katie, Laurie, Steph, Ben, Paolo, Davide, Zé Fumaça, Décio, Nelly, Linita, Camila, Joaninha B., Espadinha, Madalena ...

Ao Avô Zé e ao Avô Dado.

À minha querida Seta, a melhor amiga e companheira!

CORRELAÇÕES ENTRE ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS E PARÂMETROS DE QUALIDADE DE VIDA EM CÃES COM DOENÇA DEGENERATIVA CRÔNICA DA VÁLVULA MITRAL

Resumo

Contexto: A doença degenerativa crônica da válvula mitral (DDCVM) é a doença cardíaca adquirida mais frequente em canídeos adultos e, pelo seu carácter de progressão crônica, tem um impacto negativo marcado na qualidade de vida dos doentes. A ecocardiografia transtorácica é considerada o método de diagnóstico de eleição para esta doença, e algumas variáveis ecocardiográficas ajudam a identificar animais em risco acrescido de morte.

Objectivos: Analisar a existência e significância de correlações entre achados ecocardiográficos e parâmetros de qualidade de vida em cães com DDCVM, de forma a determinar a utilidade desta ferramenta de diagnóstico por imagem como método de avaliação objectiva da qualidade de vida de cães com a referida doença.

Animais: Dezoito cães de clientes particulares, 9 machos e 9 fêmeas, de diversas raças e idades, com DDCVM de vários graus de gravidade.

Materiais e Métodos: Estudo prospectivo observacional. A qualidade de vida dos cães foi avaliada por um questionário *online* entregue aos donos; foi realizada ecocardiografia transtorácica 2B, modo-M e Doppler a todos os animais. Utilizou-se o teste de correlação de postos de Spearman para determinar as correlações entre as variáveis de interesse.

Resultados: Foram encontradas múltiplas correlações entre as variáveis ecocardiográficas e os parâmetros de qualidade de vida em análise. A gravidade de regurgitação mitral destacou-se pelo número e significância das correlações encontradas. Os índices ecocardiográficos de função diastólica, sobrecarga de volume e remodelação de câmaras cardíacas também demonstraram correlações importantes com os parâmetros de qualidade de vida estudados, evidenciando a responsabilidade dos fenómenos congestivos associados à insuficiência cardíaca nos sinais clínicos manifestados pelos doentes.

Conclusões e Importância Clínica: A constatação de que as variáveis ecocardiográficas às quais tem sido atribuído um maior valor prognóstico podem ser igualmente úteis na avaliação objectiva do impacto da DDCVM na qualidade de vida dos doentes, confere à ecocardiografia, para além do seu comprovado valor diagnóstico, uma importância crescente no acompanhamento da progressão da doença ao longo do tempo.

Palavras-chave: Doença degenerativa crônica da válvula mitral; Qualidade de vida; Ecocardiografia; Correlações; Canídeos

CORRELATIONS BETWEEN ECHOCARDIOGRAPHIC FINDINGS AND QUALITY OF LIFE PARAMETERS IN DOGS WITH CHRONIC DEGENERATIVE MITRAL VALVE DISEASE

Abstract

Background: Chronic degenerative mitral valve disease (CDMVD) is the most common acquired cardiac disease in adult canines and, due to its chronic progressive character, has a marked negative impact on the quality of life of the patients. Transthoracic echocardiography is considered to be the gold standard diagnostic method for this disease, and some echocardiographic variables help to identify animals at higher risk of death.

Objectives: To analyse the existence and significance of correlations between echocardiographic findings and quality of life parameters in dogs with CDMVD, in order to determine the utility of this diagnostic imaging tool as a method to objectively evaluate the quality of life in dogs with the aforementioned disease.

Animals: Eighteen client owned dogs, 9 males and 9 females, of various breeds and ages, with CDMVD of varying severity.

Materials and Methods: Prospective observational study. The quality of life of the dogs was assessed by an online questionnaire sent to the owners; transthoracic 2B, M-mode and Doppler echocardiography was performed on all animals. Spearman's rank correlation test was used to determine the correlations between the variables of interest.

Results: Multiple correlations were found between the echocardiographic variables and the quality of life parameters in analysis. The severity of mitral regurgitation stood out by the number and significance of correlations found. The echocardiographic indices of diastolic function, volume overload and cardiac chamber remodeling also showed important correlations with the studied quality of life parameters, highlighting the responsibility of the congestive phenomena associated with heart failure in the clinical signs manifested by the patients.

Conclusions and Clinical Importance: The evidence that the same echocardiographic variables to which a prognostic value has been attributed may be equally useful in the objective evaluation of the impact of CDMVD on the quality of life of the patients, confers echocardiography, besides its proven diagnostic value, a growing importance in the follow up of the progression of the disease over time.

Key words: Chronic degenerative mitral valve disease; Quality of life; Echocardiography; Correlations; Canines

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo	v
Abstract.....	vii
Índice de Figuras	xiii
Índice de Gráficos.....	xv
Índice de Tabelas	xviii
Abreviaturas e Siglas.....	xix
Símbolos.....	xxi
Glossário.....	xxiii
1. Introdução.....	1
2. Anatomia e Morfologia da Válvula Mitral	2
3. Doença Degenerativa Crónica da Válvula Mitral	5
3.1. Definição e Epidemiologia	5
3.2. Etiologia e Patogénese.....	7
3.3. Patologia	10
3.4. Fisiopatologia.....	14
3.5. Mecanismos Compensatórios – Resposta Neuro-Humoral	16
3.6. Sinais Clínicos	19
3.7. Diagnóstico	21
3.7.1. Exame Físico	21
3.7.2. Radiografia Torácica.....	23
3.7.3. Electrocardiografia	29
3.7.4. Ecocardiografia	30
3.7.4.1. Identificação de lesões valvulares	30
3.7.4.2. Determinação da Gravidade de Regurgitação Mitral	34

3.7.4.2.1. Semi-quantificação	34
3.7.4.2.2. Quantificação	35
3.7.4.3. Remodelação do Coração Esquerdo, Disfunção do Miocárdio e Alterações Hemodinâmicas	38
3.7.4.3.1. Sobrecarga do Átrio Esquerdo	38
3.7.4.3.2. Remodelação do Ventrículo Esquerdo	41
3.7.4.3.3. Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo	42
3.7.4.3.4. Função Diastólica e Pressão do Átrio Esquerdo	48
3.7.4.4. Hipertensão Pulmonar	51
3.7.4.5. Novas Técnicas Ecocardiográficas	53
3.7.5. Bioquímicas Sanguíneas – Biomarcadores Cardíacos	54
3.8. Tratamento	57
3.9. Animais Assintomáticos - Factores de Progressão da Doença	63
3.10. Animais com Sinais de Insuficiência Cardíaca Congestiva – Factores de Prognóstico	65
3.11. Qualidade de vida em cães com DDCVM	67
4. Desenvolvimento Experimental: Correlações Entre Achados Ecocardiográficos e Parâmetros de Qualidade de Vida em Cães com Doença Degenerativa Crónica da Válvula Mitral	69
4.1. Introdução	69
4.2. Materiais e Métodos	69
4.2.1. Desenho Experimental	69
4.2.2. Ecocardiografia	70
4.2.3. Questionário de Qualidade de Vida	70
4.2.4. Análise Estatística	71
4.3. Limitações	72
4.4. Resultados	73
4.4.1. Características da Amostra	73
4.4.2. Variáveis Ecocardiográficas	73
4.4.3. Parâmetros de Qualidade de Vida	74

4.4.4. Correlações Entre Variáveis Ecocardiográficas e Parâmetros de Qualidade de Vida	74
4.4.4.1. Relação Átrio Esquerdo/Aorta	74
4.4.4.2. Rácio Entre o Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo no Final da Diástole e o Diâmetro da Raiz da Aorta	77
4.4.4.3. Rácio ARJ/LAA.....	79
4.4.4.4. Pico de Velocidade da Onda E	81
4.4.4.5. Rácio Entre o Pico de Velocidade da Onda E e o Tempo de Relaxamento Isovolumétrico	83
4.4.4.6. Padrão de Fluxo Transmitral.....	85
4.4.4.7. Outras Variáveis Ecocardiográficas	86
4.5. Discussão	88
4.6. Conclusões	99
Bibliografia	100
Anexo I – Descrição das Actividades de Estágio	114
Anexo II – Raças Predispostas ao Desenvolvimento de Doença Degenerativa Crónica da Válvula Mitral	119
Anexo III – Principais Efeitos Cardiovasculares dos Diversos Sistemas Neuro-Humorais	120
Anexo IV – Valores Médios de VHS de Algumas Raças de Cães	121
Anexo V – Avaliação Ecocardiográfica do Cão com Regurgitação Mitral	122
Anexo VI – Avaliação Ecocardiográfica da Função e Pressões de Enchimento do Ventrículo Esquerdo no Cão com Regurgitação Mitral	124
Anexo VII - Fontes de Variabilidade Ecocardiográfica	125
Anexo VIII – Recomendações do Painel de Especialistas ACVIM Para o Tratamento de Cães com DDCVM nas Diversas Classes de Insuficiência Cardíaca	126
Anexo IX - Modelo do Questionário de Qualidade de Vida Entregue aos Donos dos Cães Incluídos no Estudo	130
Anexo X - Distribuição Gráfica dos Resultados Referentes à Caracterização da Amostra do Estudo	133

Anexo XI - Distribuição Gráfica dos Resultados Referentes ao Exame Ecocardiográfico dos Animais Incluídos no Estudo	138
Anexo XII - Distribuição Gráfica dos Resultados Referentes às Respostas dos Donos ao Questionário de Qualidade de Vida dos Animais Incluídos no Estudo	142
Anexo XIII - Sistemas de Classificação da Gravidade de Insuficiência Cardíaca	146

Índice de Figuras

Figura 1. Tracto de entrada do ventrículo esquerdo	2
Figura 2. Secção sagital através do átrio e ventrículo esquerdos de um cachorro de oito meses, exibindo o dispositivo mitral valvular e subvalvular normal	4
Figura 3. Fotomicrografia do terço proximal do folheto posterior da VM de um Pastor Alemão de 3 anos de idade, onde se podem observar as 4 camadas histológicas que o compõem .	5
Figura 4. Localização auto-radiográfica de receptores de endotelina no folheto posterior da VM de um Scottish Terrier de 9 anos com DDCVM.....	10
Figura 5. Fotografia do folheto aórtico e cúspides comissurais da válvula mitral de um Cavalier King Charles Spaniel de 8 anos com DDCVM.....	11
Figura 6. Cortes histológicos do folheto posterior da válvula mitral canina e humana.....	13
Figura 7. Radiografia torácica em projecção lateral direita e dorsoventral de um cão com dilatação atrial moderada	25
Figura 8. Radiografia torácica em projecção lateral direita de um cão com DDCVM e tosse de origem cardíaca	27
Figura 9. Distensão selectiva da veia pulmonar lobar cranial direita devido a hipertensão venosa pulmonar secundária a DDCVM.....	29
Figura 10. Ecocardiografias obtidas de 3 cães com DDCVM	31
Figura 11. Ilustração do critério utilizado para identificar prolapso da válvula mitral em cães através da vista paraesternal direita com uma imagem em eixo longo de 4 câmaras	32
Figura 12. Imagens ecocardiográficas de prolapso da válvula mitral em vista paraesternal direita com uma imagem em eixo longo de 4 câmaras	33
Figura 13. Vista paraesternal direita com imagem em eixo longo de 4 câmaras e avaliação do jacto de regurgitação mitral por Doppler de cor.....	35
Figura 14. Imagem de Doppler de cor (com traçado ECG contínuo) da vista apical esquerda de 4 câmaras ilustrando o hemisfério da região de convergência de fluxo proximal à VM num cão com DDCVM.....	37
Figura 15. Imagens ecocardiográficas obtidas na vista paraesternal direita trans-aórtica, ao nível da válvula aórtica, de dois cães com DDCVM.....	40

Figura 16. Vista paraesternal direita de 4 câmaras ilustrativa de ruptura do átrio esquerdo	41
Figura 17. Ecocardiografia em modo-M ao nível do ventrículo esquerdo de um cão de raça pequena com regurgitação mitral grave devido a DDCVM.....	44
Figura 18. Medição ecocardiográfica de volumes do ventrículo esquerdo	47
Figura 19. Diagrama detalhando as alterações que ocorrem no fluxo transmitral, relaxamento isovolumétrico, fluxo das veias pulmonares e movimentos ao Doppler Tecidual ao longo das diferentes fases de disfunção diastólica	51

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Taxa de alteração do diâmetro do átrio esquerdo até ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (Tempo 0) em meses.....	65
Gráfico 2. Sobrevivência em 558 cães com DDCVM com um rácio LA:Ao inferior a 1,7 e em cães com um rácio LA:Ao superior a 1,7	67
Gráfico 3. Distribuição ordenada entre o rácio LA:Ao e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.....	75
Gráfico 4. Distribuição ordenada entre o rácio LVEDD:Ao e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos	77
Gráfico 5. Distribuição ordenada entre o rácio ARJ/LAA e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos	79
Gráfico 6. Distribuição ordenada entre o pico de velocidade da onda E e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.....	81
Gráfico 7. Distribuição ordenada entre o rácio E:IVRT e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos	83
Gráfico 8. Distribuição ordenada entre o padrão de fluxo transmitral e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.....	85
Gráfico 9. Distribuição ordenada entre o tempo de desaceleração da onda E, a fracção de ejeção e o prolapso da válvula mitral, e as variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.....	87
Gráfico 10. Distribuição ordenada das diferentes raças dos animais incluídos na amostra	133
Gráfico 11. Histograma representativo da distribuição das idades dos animais da amostra	133
Gráfico 12. Distribuição dos animais da amostra em função do género	134
Gráfico 13. Distribuição dos animais da amostra em função do peso	134
Gráfico 14. Distribuição dos animais da amostra em função da classificação funcional de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACHC.....	135
Gráfico 15. Distribuição dos tipos e graus de sopros cardíacos auscultados nos animais da amostra	135
Gráfico 16. Distribuição dos animais da amostra em função da frequência cardíaca.....	136

Gráfico 17. Distribuição dos animais da amostra em função da presença ou não de dispneia	136
Gráfico 18. Distribuição dos animais da amostra em função do pulso femoral	137
Gráfico 19. Distribuição dos animais da amostra em função do ritmo cardíaco	137
Gráfico 20. Histograma representativo da distribuição dos valores do rácio LA:Ao	138
Gráfico 21. Distribuição dos animais da amostra em função do tipo de padrão de fluxo transmitral.....	138
Gráfico 22. Distribuição dos animais da amostra em função do rácio ARJ/LAA	139
Gráfico 23. Distribuição dos animais da amostra em função do rácio LVEDD:Ao.....	139
Gráfico 24. Distribuição dos animais da amostra em função da presença ou não de prolapso da válvula mitral	139
Gráfico 25. Distribuição dos animais da amostra em função do rácio E:IVRT.....	140
Gráfico 26. Distribuição dos animais da amostra segundo o tempo de desaceleração da onda E	140
Gráfico 27. Distribuição dos animais da amostra em função do pico de velocidade da onda E	140
Gráfico 28. Distribuição dos animais da amostra em função da fracção de encurtamento.....	141
Gráfico 29. Distribuição dos animais da amostra em função da fracção de ejeção.....	141
Gráfico 30. Distribuição dos animais da amostra em função da ocorrência e frequência de tosse	142
Gráfico 31. Distribuição dos animais da amostra em função da intolerância ao exercício.....	142
Gráfico 32. Histograma representativo das respostas dos donos, numa escala de 0 a 10, relativamente ao apetite do seu cão.....	143
Gráfico 33. Histograma representativo das respostas dos donos, numa escala de 0 a 10, relativamente à vontade e capacidade do seu cão em interagir com o dono ou outras pessoas	143
Gráfico 34. Histograma representativo das respostas dos donos, numa escala de 0 a 10, relativamente à vontade de ir à rua do seu cão	143
Gráfico 35. Histograma representativo das respostas dos donos, numa escala de 0 a 10, relativamente ao conforto nocturno do seu cão	144
Gráfico 36. Histograma representativo do score de qualidade de vida, numa escala de 0 a 10, atribuído pelos donos aos seus animais	144

Gráfico 37. Histograma representativo da distribuição de score total de qualidade vida dos animais da amostra	144
Gráfico 38. Distribuição dos animais da amostra em função de terem ou não sofrido episódios de síncope	145

Índice de Tabelas

Tabela 1. Média \pm desvio padrão da relação átrio esquerdo/aorta para cada classe de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACHC	75
Tabela 2. Distribuição da população examinada por espécie animal.	116
Tabela 3. Distribuição de exames realizados	116
Tabela 4. Distribuição de diagnósticos electrocardiográficos	116
Tabela 5. Distribuição de diagnósticos ecográficos	117
Tabela 6. Distribuição dos diagnósticos de doença degenerativa crónica da válvula mitral por grau de gravidade segundo a escala ISACHC.....	118
Tabela 7. Raças predispostas a desenvolver DDCVM.....	119
Tabela 8. Principais efeitos cardiovasculares dos diversos sistemas neuro-humorais	120
Tabela 9. Valores médios de VHS obtidos através de radiografia torácica lateral de 6 raças de cães	121
Tabela 10. Avaliação Ecocardiográfica do Cão com Regurgitação Mitral	122
Tabela 11. Avaliação Ecocardiográfica da Função e Pressões de Enchimento do Ventrículo Esquerdo no Cão com Regurgitação Mitral	124
Tabela 12. Fontes de variabilidade ecocardiográfica	125
Tabela 13. Recomendações do painel de especialistas ACVIM para o tratamento de cães com DDCVM nas diversas classes de insuficiência cardíaca	126
Tabela 14. Classificação da gravidade de insuficiência cardíaca segundo os critérios do International Small Animal Cardiac Health Council.....	146
Tabela 15. Classificação da gravidade de insuficiência cardíaca segundo os critérios modificados da New York Heart Association	146
Tabela 16. Classificação da gravidade de insuficiência cardíaca segundo os critérios propostos pelo painel de especialistas do American College of Veterinary Internal Medicine	147

Abreviaturas e Siglas

2-D	Duas dimensões
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ADH	Hormona antidiurética
AE	Átrio esquerdo
ANP	Péptido atrial natriurético
ARJ	Área do jacto regurgitante
ASV	Volume sanguíneo ejetado através da aorta
BNP	Péptido natriurético tipo B
bpm	Batimentos por minuto
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
CNP	Péptido natriurético tipo C
CT	Cordas Tendíneas
DDCVM	Doença degenerativa crónica da válvula mitral
DT _E	Tempo de desaceleração da onda E
E-max	Pico de velocidade da onda transmitral de enchimento diastólico precoce
E:A	Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e o pico da onda transmitral de enchimento diastólico por contracção atrial
E:IVRT	Rácio entre o pico da onda transmitral de enchimento diastólico precoce e o tempo de relaxamento isovolumétrico
Ea	Velocidade mitral annular
ECG	Electrocardiograma
EDV	Volume diastólico final
EF%	Fracção de ejeção
Em	Velocidade longitudinal basal do ventrículo esquerdo
EROA	Área efectiva do orifício regurgitante
ESV	Volume sístole final
ESVI	Volume sistólico final indexado à área de superfície corporal
ET-1	Endotelina-1
FC	Frequência cardíaca
FR%	Fracção regurgitante
FS%	Fracção de encurtamento
GM	Método geométrico
HTP	Hipertensão pulmonar
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva

IECAs	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IVRT	Tempo de relaxamento isovolumétrico
ISACHC	International Small Animal Cardiac Health Council
LAA	Área do átrio esquerdo
LA:Ao	Rácio entre o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro da raiz da aorta
LAM	Método do comprimento-área
LVEDD	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo no final da diástole
LVEDD:Ao	Rácio entre o diâmetro interno do ventrículo esquerdo no final da diástole e o diâmetro da raiz da aorta
LVEDP	Pressão interna do ventrículo esquerdo no final da diástole
LVESD	Diâmetro interno do ventrículo esquerdo no final da sístole
LVFP	Pressões de enchimento do ventrículo esquerdo
MLAP	Pressões médias do átrio esquerdo
MP	Músculos papilares
mRNA	RNA mensageiro
NT-proBNP	Pró-hormona N-terminal do péptido natriurético tipo B
NYHA	New York Heart Association
PFTM	Padrão de fluxo transmitral
PISA	Proximal Isovelocity Surface Area
PM	Método planimétrico
PVM	Prolapso da válvula mitral
RM	Regurgitação mitral
SDM	Método de Simpson modificado
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TGF- β	Factor de transformação de crescimento β
TNF- α	Factor de necrose tumoral α
VE	Ventrículo esquerdo
VHS	Vertebral Heart Score
VM	Válvula mitral
VTI	Integral tempo-velocidade

Símbolos

%	Porcentagem
<	Menor que
=	Igual
>	Maior que
±	Mais ou menos
®	Símbolo de registo
Cm	Centímetros
Cm ²	Centímetros quadrados
Cm ³	Centímetros cúbicos
Cm/s	Centímetros por segundo
Cm ³ /s	Centímetros cúbicos por segundo
Kg	Quilogramas
MHZ	Megahertz
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercúrio
m/s	Metros por segundo
ms	Milissegundos
<i>p</i>	Valor da estatística <i>p</i> ou <i>p</i> -valor
pmol	Picomol
<i>rho</i>	Coeficiente de correlação de postos de spearman
s	Segundos

Glossário

Pré-carga: corresponde ao grau de distensão ventricular diastólica, ou volume ventricular no final da diástole; é determinada pela pressão no final da diástole (pfD) menos a pressão pleural (pP), tudo sobre o grau de rigidez do ventrículo (rV): $\text{pré-carga} = (\text{pfD} - \text{pP}) / \text{rV}$.

Pós-carga: refere-se à força contráctil que tem que ser alcançada de modo aos sarcómeros encurtarem e o ventrículo ejectar o sangue; é a força que se opõe à contracção e pode ser definida fisiologicamente como o pico de tensão na parede do ventrículo instantes antes da abertura da válvula aórtica. Pode ser obtida pela fórmula que caracteriza a lei de Laplace.

Contractilidade: refere-se à força de contracção intrínseca a uma determinada pré-carga e pós-carga; é a frequência dos ciclos de contracção das cadeias pesadas de miosina.

Lei de Frank-Starling: se todos os restantes factores permanecerem constantes, a força de contracção ventricular é tanto maior quanto maior for o grau de estiramento das fibras miocárdicas; por outras palavras, quanto maior o volume de sangue no final da diástole, maior o número de unidades de miofibrilas contrácteis e maior a quantidade de cálcio disponível para a contracção.

Lei de Laplace: descreve a relação entre a diferença de pressão transmural e a tensão, raio e espessura da parede ventricular; quanto maior a diferença de pressão maior será a tensão na parede, por outro lado, quanto mais espessa for a parede ventricular menor será a tensão e quanto maior o raio interno do ventrículo maior será a tensão na parede. Esta lei é definida pela seguinte fórmula: $\text{Tensão na parede ventricular (pós-carga)} = (\text{pressão transmural} \times \text{raio do ventrículo}) / \text{espessura da parede ventricular}$.

Sobrecarga de Volume: acontece quando a preservação de um débito ventricular efectivo só é possível aumentando patologicamente o débito ventricular total (por aumento do volume total de sangue), de modo a compensar uma fracção regurgitante (p. ex. insuficiências valvulares; intercomunicações atriais/ventriculares).

Sobrecarga de Pressão: acontece quando a tensão na parede ventricular durante a sístole é excessiva devido a uma pressão intraventricular elevada causada por uma obstrução ao fluxo (p. ex. estenose pulmonar ou aórtica), ou por resistência elevada na rede arterial periférica (p. ex. hipertensão sistémica e/ou pulmonar).

Hipertrofia Excêntrica: ocorre quando há um aumento crónico no volume ventricular, que estimula a formação de novos sarcómeros em série, aumentando o comprimento das miofibrilas, o que leva a um aumento do raio interno do ventrículo com uma parede de espessura normal.

Hipertrofia Concêntrica: ocorre quando há um aumento crónico na pressão sistólica, que estimula a formação de novos sarcómeros em paralelo, aumentando o diâmetro das miofibrilas e a espessura da parede ventricular.

Insuficiência Cardíaca: existe insuficiência cardíaca sempre que por alguma razão o coração não consiga manter um débito sanguíneo adequado às necessidades circulatórias do organismo durante um determinado período de tempo, ou apenas o consiga fazer com pressões de enchimento elevadas. Em termos funcionais a insuficiência cardíaca ocorre quando há redução da contractilidade (função sistólica) ou diminuição do relaxamento (função diastólica), mas clinicamente estas duas disfunções frequentemente coexistem. Quando o coração não consegue ejectar sangue suficiente através da aorta ou artéria pulmonar para manter a pressão arterial fala-se em **Insuficiência Cardíaca de Baixo Débito** (depressão, letargia, hipotensão), quando não consegue esvaziar adequadamente os reservatórios venosos fala-se em **Insuficiência Cardíaca Congestiva** (ascite, efusão pleural, edema pulmonar).

1. Introdução

A presente dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária representa o culminar de um processo de aprendizagem contínuo, iniciado na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa no ano de 2004. O tema e a construção deste trabalho resultam dos conhecimentos adquiridos durante o estágio curricular realizado sob orientação do Dr. Rui Máximo, o qual incidiu predominantemente na área de cardiologia, possibilitando um contacto prático com diversas doenças cardíacas em animais de companhia, particularmente a doença degenerativa crónica da válvula mitral.

Alguns estudos recentes indicam que as doenças cardíacas são responsáveis por aproximadamente 8% da mortalidade global em cães com menos de 10 anos de idade, o que faz das mesmas a quarta principal causa de morte nestes animais, após doenças neoplásicas, trauma e doenças não diagnosticadas (Egenvall, Bonnett & Häggström, 2006). Estima-se também que aproximadamente 10% dos cães presentes a consulta veterinária tenham doenças cardíacas, sendo a doença degenerativa crónica da válvula mitral a mais comum em muitas partes do Mundo. Nos Estados Unidos da América, por exemplo, esta doença é responsável por cerca de 75% dos casos de doença cardíaca em caninos (Atkins et al., 2009).

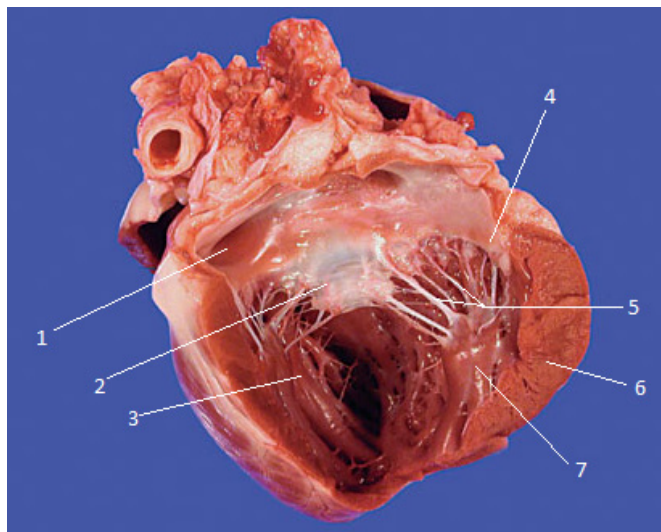
Para além da comprovada responsabilidade que as doenças cardíacas têm como causa de mortalidade, pensa-se que os vários sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva em cães, tais como a fraqueza, dispneia, anorexia, intolerância ao exercício, e síncope, afectam adversamente a qualidade de vida dos animais ou a percepção dos seus donos sobre a mesma (Freeman, Rush, Farabaugh & Must, 2005). Apesar da manifesta importância que a qualidade de vida dos cães com doença cardíaca tem na óptica dos seus donos, a maioria dos estudos veterinários optam por não incluir este parâmetro nos seus objectivos, direccionando-se tendencialmente para a pesquisa de factores de prognóstico, de sobrevivência, ou de progressão das doenças (Oyama et al., 2008a).

Considerando todos estes dados, o presente estudo foi desenvolvido com o intuito de avaliar a utilidade da ecocardiografia transtorácica como meio de avaliação objectiva da qualidade de vida de cães com doença degenerativa crónica da válvula mitral. Para tal, começará por ser apresentada uma revisão bibliográfica completa e actual, que pretende constituir uma ferramenta útil a todos os que a consultem, seguindo-se uma componente experimental onde se correlacionam estatisticamente variáveis ecocardiográficas com parâmetros de qualidade de vida em cães com a doença em questão.

2. Anatomia e Morfologia da Válvula Mitral

O dispositivo valvular cardíaco é formado pelo esqueleto cardíaco e pelas válvulas cardíacas, as quais correspondem às válvulas atrioventriculares e semilunares (Budras et al., 2007). O esqueleto cardíaco, ou esqueleto fibroso do coração, é uma estrutura fibrosa e cartilaginosa, que separa os átrios dos ventrículos e que ancora as quatro válvulas cardíacas, formando os anéis fibrosos, ou *annulus*, dos dois orifícios atrioventriculares, e as mangas fibrosas que circundam os dois orifícios arteriais. Este esqueleto fibroso é também responsável pelo isolamento eléctrico entre átrios e ventrículos (Kienle & Kittleson, 1998). A válvula atrioventricular esquerda, mitral ou bicúspide posiciona-se obliquamente no coração em estreita relação com a válvula aórtica (ver figura 1), protegendo a entrada do ventrículo esquerdo (VE) para prevenir que o fluxo sanguíneo retroceda para o átrio esquerdo (AE) durante a sístole ventricular (Ho, 2002).

Figura 1. Tracto de entrada do ventrículo esquerdo (adaptado de Ware, 2007a).



Legenda. 1- aurícula esquerda; 2- cúspide mitral septal; 3- músculo papilar cranial; 4- cúspide mitral parietal; 5- cordas tendíneas; 6- parede livre do ventrículo esquerdo; 7- músculo papilar caudal

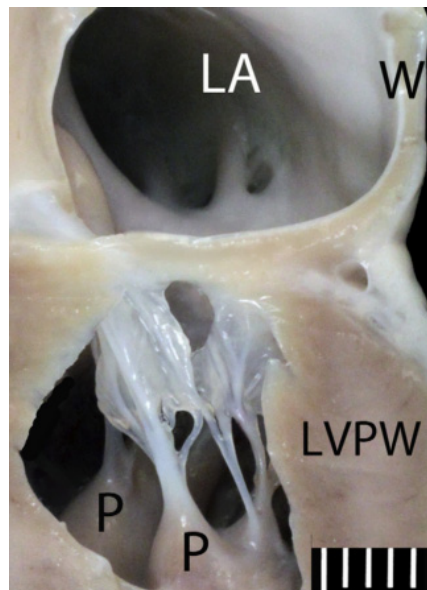
O dispositivo valvular mitral é definido por seis componentes, as cúspides ou folhetos mitrais, as cordas tendíneas (CT), o *annulus* mitral, a parede atrial esquerda, os músculos papilares (MP) e a parede ventricular esquerda (ver figura 2) (Sisson, Kvart & Darke, 1999). A válvula mitral (VM) requer todos os seus componentes, juntamente com a musculatura atrial e ventricular adjacente, de modo a funcionar correctamente (Perloff & Roberts, 1976). A VM tem dois folhetos ou cúspides, geralmente denominados de aórtico, septal ou anterior e parietal ou posterior. Para além dos dois folhetos principais, podem ainda estar presentes cúspides

comissurais mais pequenas. O folheto septal é duas a três vezes maior que o folheto parietal, sendo a sua base contínua com a raiz da aorta. A superfície atrial dos folhetos é lisa enquanto a ventricular é clara e rugosa (Kienle & Kittleson, 1998). O folheto aórtico separa funcionalmente os tractos de entrada e saída do VE (Ware, 2007a). A área de superfície dos dois folhetos valvulares excede a do orifício atrioventricular, na fase inicial da diástole estes abrem-se de modo que o folheto septal fica perto e paralelo ao septo interventricular e o folheto parietal próximo e paralelo à parede ventricular livre (Kienle & Kittleson, 1998). Ocasionalmente os folhetos têm uma aparência côncava, formando uma pequena cúpula na direcção do átrio, estas cúpulas formam-se entre as zonas de ligação das CT e não são indicativas de prolapso valvular. (Gilbert, Schartz, Von Ramm, Behar & Kisslo, 1976). As CT formam-se a partir dos MP inicialmente como cordas de 1ª ordem, que posteriormente se ramificam geralmente apenas em cordas de 2ª ordem, mas por vezes também em cordas de 3ª ordem (Kienle & Kittleson, 1998). As extremidades de ambos os folhetos valvulares estão ancoradas aos MP por cordas tendíneas de 1ª ordem. As CT de 2ª ordem estão presentes entre a zona média da superfície ventricular das cúspides e os MP. As cordas de 3ª ordem ligam o folheto parietal à parede ventricular (Serres et al., 2007a).

O *annulus* mitral, que marca a inserção dos folhetos valvulares, tem um aspecto em forma de “D” (mais do que circular), e a fronteira recta ao longo da válvula aórtica permite que esta última se aloje entre o septo interventricular e a VM. Apesar de o termo *annulus* implicar uma estrutura fibrosa rígida em forma de anel à qual os folhetos valvulares estão inseridos, isto está longe da realidade. De facto, na zona oposta à continuidade fibrosa entre a válvula aórtica e a VM, o *annulus* tende a ser menos rígido por falta de um anel fibroso bem definido. Esta última zona é a que se vê mais afectada em casos de distensão do *annulus* por dilatação atrial, em casos graves o eixo menor do orifício valvular torna-se tão distendido que as cúspides, por serem de comprimento fixo, se tornam incapazes de coaptar uma com a outra (Ho, 2002).

Os dois MP elevam-se a partir da parede livre do VE (Abbott, 2008). O músculo papilar cranial encontra-se na direcção da aurícula esquerda e o músculo papilar caudal na direcção do aspecto mais caudal do corpo do AE (Kienle & Kittleson, 1998). O mecanismo de encerramento da VM é um processo passivo que ocorre no início da sístole quando a pressão do VE excede a do AE, sendo os folhetos da válvula forçados a juntarem-se em aposição. Em indivíduos normais o efeito ténis das CT impede o abaulamento ou prolapso das cúspides valvulares para o AE. A coaptação das cúspides mitrais normais é completa pelo que há pouco ou nenhum fluxo regurgitante através do orifício valvular. A VM normal assegura que todo o volume de ejeção do VE saia através da aorta (Abbott, 2008).

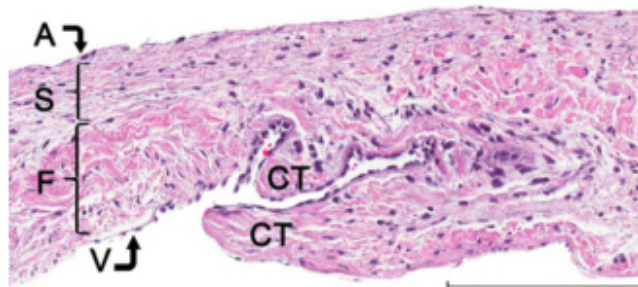
Figura 2. Secção sagital através do átrio e ventrículo esquerdos de um cachorro de oito meses, exibindo o dispositivo mitral valvular e subvalvular normal (adaptado de Fox, 2012).



Legenda. O miocárdio atrial e ventricular foi dissecado para se poder observar as estruturas que suportam os folhetos da VM e compreendem o dispositivo mitral. Os folhetos estão inseridos na junção entre o miocárdio atrial e ventricular, demarcando o *annulus* mitral. Estes folhetos valvulares normais são finos, lisos e translúcidos e as CT são lisas e simétricas. LA – átrio esquerdo; W – parede posterior do átrio esquerdo; LVPW – parede posterior do ventrículo esquerdo; P – músculos papilares.

O exame histológico de uma VM normal revela quatro camadas distintas: a *atrialis*, a *ventricularis*, a *spongiosa* e a *fibrosa* (ver figura 3) (Sisson et al., 1999). As duas primeiras camadas estão na direcção das respectivas câmaras cardíacas e consistem em endotélio e no tecido subendotelial subjacente, que contem fibroblastos, fibras de colagénio dispersas e uma fina camada de fibras elásticas. A *spongiosa* é composta por tecido conjuntivo laxo com células intersticiais e um mínimo de fibras. A *fibrosa* consiste em colagénio denso, o qual é contínuo com o núcleo central de colagénio das CT (Borgarelli & Buchanan, 2012). As células intersticiais valvulares são o principal tipo celular presente na válvula e secretam a sua matriz extracelular, composta por colagénio, elastina e proteoglicanos. Este último tipo de células pode ter características semelhantes a fibroblastos ou células musculares lisas, sendo por isso frequentemente chamadas de miofibroblastos devido ao seu fenótipo misto (Black, French, McEwan & Corcoran, 2005). Estruturas vasculares e tecido miocárdico estão presentes apenas no terço mais basilar da válvula. Já as CT são compostas por um núcleo central de colagénio disposto paralelamente ao seu eixo maior, o qual é circundado por uma rede frouxa de colagénio, fibras elásticas e substância basal, que por sua vez é envolvida por uma camada circundante de células endoteliais (Sisson et al., 1999).

Figura 3. Fotomicrografia do terço proximal do folheto posterior da VM de um Pastor Alemão de 3 anos de idade, onde se podem observar as 4 camadas histológicas que o compõem (adaptado de Fox, 2012).



Legenda. A – atrialis; S – spongiosa; F – fibrosa; V – ventricularis; CT – cordas tendíneas

3. Doença Degenerativa Crónica da Válvula Mitral

3.1. Definição e Epidemiologia

A doença degenerativa crónica da válvula mitral (DDCVM) é, de longe, a doença cardíaca adquirida com maior prevalência em cães adultos (Häggström, Pedersen & Kvarf, 2004). Estima-se que aproximadamente 10% dos cães presentes a consulta veterinária tenham doença cardíaca, sendo a DDCVM a mais comum em muitas partes do Mundo. Cerca de 75% dos casos de doença cardíaca em caninos vistos por clínicos nos Estados Unidos da América correspondem a DDCVM (Atkins et al., 2009). Esta doença é também conhecida por endocardiose, degenerescência valvular mucóide ou mixomatosa, ou fibrose valvular crónica (Ware, 2009a), sendo que o termo degenerescência mixomatosa é o que melhor descreve as alterações histológicas valvulares verificadas em cães com DDCVM (Sisson et al., 1999).

Esta degenerescência valvular leva a uma insuficiente coaptação das cúspides mitrais, regurgitação valvular e, em alguns animais, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (Häggström, 2010). Borgarelli et al (2008) defendem que a DDCVM é a causa mais comum de regurgitação mitral (RM) em cães e Miller (2004) afirma que a doença valvular crónica é a causa mais frequente de ICC em cães. É importante referir, no entanto, que apenas cerca de 30% dos cães afectados por DDCVM evoluem para regurgitação mitral e, eventualmente, ICC (Parker & Kilroy-Glynn, 2012). Ainda que o presente trabalho se refira apenas a alterações encontradas na VM, é importante mencionar que outras válvulas também podem estar afectadas. De facto, se em 62% dos casos a VM se encontra alterada isoladamente, em 32,5% verifica-se envolvimento da

mitral e da tricúspide, em 2,5% da mitral e da aórtica, em 1,3% só da tricúspide e em 1,3% apenas a válvula aórtica está envolvida (Buchanan J. W., 1977).

A DDCVM é aproximadamente 1,5 vezes mais frequente em machos do que em fêmeas (Atkins et al., 2009). Alguns estudos mostraram que os animais do sexo masculino sofrem uma progressão mais rápida da doença, com maior gravidade e prevalência de ICC (Ware, 2007b). Um estudo em Dachshunds, por exemplo, encontrou maiores jactos regurgitantes e cúspides valvulares mais espessadas em machos do que em fêmeas (Olsen, Fredholm & Pedersen, 1999). Interessantemente, em cães jovens não se verificaram diferenças apreciáveis quanto à prevalência e gravidade da doença entre gêneros (Pedersen, 2000).

A prevalência e gravidade desta patologia também aumentam com a idade. Um estudo refere que 58% dos cães com mais de 9 anos apresentavam sinais pós morte de doença valvular degenerativa avançada, aumentando esta percentagem para mais de 90% em cães com idade superior a 13 anos, caso se incluíam os que apresentavam apenas sinais de lesão valvular ligeira a moderada (Abbott, 2008). Já à auscultação, apenas 10% dos cães entre os 5 e os 8 anos apresentavam sopro característico de DDCVM, aumentando esse valor para 20-25% nos cães entre os 9 e os 12 anos e para 30-35% nos cães com mais de 13 anos (Sisson et al., 1999).

A prevalência de DDCVM é superior em cães de raças pequenas (<20 Kg), ainda que também possa ocorrer ocasionalmente em animais de raças maiores (Atkins et al., 2009). A predisposição rática inclui Caniche miniatura e “toy”, Schnauzer miniatura, Lulu da Pomerânia, Chihuahua, Pequinês, Fox Terrier e Boston Terrier nos Estados Unidos, e Pinscher miniatura, Whippet e Cavalier King Charles Spaniel no Reino Unido (consultar anexo II).

Uma ocorrência excepcionalmente elevada em Cavalier King Charles Spaniels (CKCS) foi confirmada em estudos clínicos conduzidos no Reino Unido, na Suécia e nos Estados Unidos (Buchanan, 1999). Os resultados da auscultação de 394 CKCS nos Estados Unidos revelaram uma prevalência média de sopro cardíaco sistólico apical esquerdo, característico de RM, em 22% dos animais, com variação entre 9% em animais com menos de 1 ano até 100% em animais com idade igual ou superior a 10 anos. Em cães com idade igual ou superior a 4 anos verificou-se uma prevalência de 56%. Este último estudo concluiu ainda que a idade média ao diagnóstico de DDCVM era de 6,5 anos em CKCS, enquanto que nas restantes raças era de 12 anos (Beardow & Buchanan, 1993). Os Dachshunds são outra raça que tem vindo a ser apontada como particularmente susceptível a desenvolver DDCVM, tendo um estudo concluído que a idade média à qual 50% de uma população desta raça apresentava um sopro característico da doença era de 9,4 anos (Olsen et al., 1999). Ocasionalmente, cães de raças maiores, particularmente Dálmatas, Doberman Pinschers, e Pastores Alemães também apresentam DDCVM (Kittleson, 1998). No entanto, um estudo comparativo entre Pastores

Alemães e cães de raças pequenas revelou que a doença apresenta características diferentes, verificando-se uma progressão mais rápida nos Pastores Alemães, com alterações valvulares menos exuberantes a provocarem RM grave. Nos cães desta raça também é mais comum encontrar insuficiência cardíaca biventricular e arritmias atriais e ventriculares. Apesar de este estudo apenas ter incluído cães da raça Pastor Alemão, é possível que estes achados se apliquem a outros cães de raças grandes (Borgarelli et al., 2004).

Um estudo ecocardiográfico de 153 cães da raça CKCS revelou que a presença de prolapso da válvula mitral (PVM) se correlacionava positivamente com o desenvolvimento posterior de RM em cães que, inicialmente, não apresentavam nenhum sopro audível ou apenas um sopro de grau I/VI¹. Este mesmo estudo detectou ainda uma correlação negativa entre a presença de PVM e o peso corporal dos animais (Pedersen, Lorentzen & Kristensen, 1999). Outros autores verificaram também uma correlação negativa entre PVM e o tamanho da circunferência torácica, assim como entre a largura do tórax e o tamanho do jacto regurgitante ou a intensidade do sopro auscultável. Estes dados estão de acordo com o facto de o Síndrome de Barlow, ou seja, o prolapso da válvula mitral em humanos, estar relacionado com um hábito asténico e suportam o facto de os animais de raças menores serem mais susceptíveis a desenvolver DDCVM (Olsen et al., 1999). No total, dependendo do tipo de estudo e da população estudada, a prevalência de DDCVM na população canina varia entre os 3% e os 7%. Nos Estados Unidos da América, com uma população total de cães estimada em 77.7 milhões, isto traduz-se em entre 2,3 a 5,3 milhões de cães afectados por DDCVM (Orton, 2012).

3.2. Etiologia e Patogénese

As causas e a patogénese do espessamento e degenerescência progressivos das cúspides mitrais permanecem por elucidar. Desde há muito que se suspeita que a hereditariedade possa desempenhar um papel importante na transmissão da DDCVM devido à forte associação entre esta doença e certas raças de cães (Häggström et al., 2004).

Dois estudos demonstraram que factores genéticos estão implicados no aparecimento da doença. Num deles, o estudo da descendência (n=107) de 7 machos e 30 fêmeas da raça CKCS revelou que 55% dos animais estavam livres de sinais clínicos de DDCVM, enquanto 45% apresentavam sopros cardíacos de intensidade baixa a moderada (Swenson, Häggström, Kvarf & Juneja, 1996). Os resultados da análise estatística deste estudo revelaram uma associação entre a presença e estado de DDCVM nos progenitores e a probabilidade da descendência vir a desenvolver um sopro assim como a intensidade deste (Swenson et al., 1996). No outro trabalho, que analisou 190 Dachshunds, concluiu-se que existia também uma

¹ Ao longo do presente trabalho os sopros cardíacos serão sempre classificados na escala de intensidade de I a VI (Gompf, 2008)

forte relação entre a presença e gravidade de PVM nos progenitores e respectiva descendência (Olsen et al., 1999). Neste caso, a amplificação de microssatélites permitiu excluir três dos modos de hereditariedade Mendeliana: assim, a doença não apresenta transmissão autossómica recessiva, nem dominante ou recessiva ligada ao cromossoma X. Parece ainda haver uma associação entre o tipo de pelagem e a gravidade de PVM (Olsen et al., 1999). A interpretação de ambos os estudos sugere um padrão de hereditariedade poligénico, com múltiplos genes envolvidos na transmissão da doença, sendo necessário que estes atinjam um limiar mínimo de expressão para que se desenvolva DDCVM. Os machos aparentam ter um limiar de expressão génica mais baixo, o que os torna mais susceptíveis a desenvolver a doença numa idade mais precoce do que fêmeas com o mesmo genótipo.

Partindo então do pressuposto de que animais cujos progenitores desenvolveram a doença numa idade precoce têm maior probabilidade de também vir a sofrer de DDCVM precocemente, vários países iniciaram programas de controlo de cruzamentos para reduzir a ocorrência da doença, especialmente nas raças CKCS e Dachshund (Häggström, Pedersen & Kvart, 2004). Como nem todos os cães desenvolvem DDCVM, um ou mais factores primários poderão provavelmente aumentar o risco em animais predispostos (Häggström et al., 2004). Um estudo sugeriu que a degenerescência mixomatosa progressiva da VM teria início como uma resposta ao impacto repetido nos folhetos valvulares (Pedersen, 2000). Quando esta teoria foi proposta pela primeira vez, em 1966, foram examinados em detalhe 815 corações humanos, prestando especial atenção ao local, grau e natureza dos espessamentos valvulares. Segundo o autor, a localização e histologia dos focos de espessamento indicava que estes fossem uma resposta ao impacto repetido, num processo análogo ao da formação de calos cutâneos (Pomerance, 1966). Esta teoria é suportada pelo facto de as lesões se iniciarem nos locais onde as cúspides valvulares se encontram em aposição, progredindo em gravidade com a idade (Pedersen, 2000).

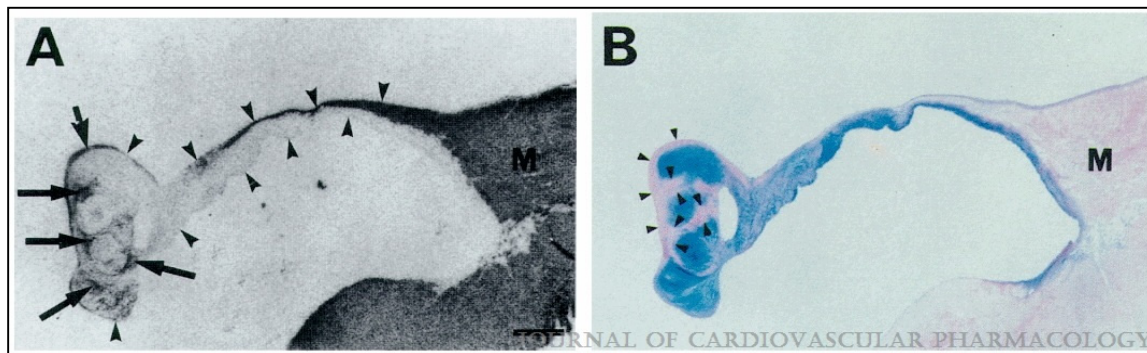
Alguns investigadores postulam que o processo patológico básico responsável pela degenerescência mixomatosa é a dissolução de colagénio, atribuindo a este processo o termo “discolagenose” (Sisson et al., 1999). A medicina humana segue uma linha de pensamento análoga, sendo frequentemente especulado que o Síndrome de Barlow esteja relacionado com uma anomalia generalizada dos tecidos conjuntivos (Pedersen & Häggström, 2000). O facto de as raças predispostas, assim como os cães que sofrem de DDCVM, também apresentarem frequentemente traqueobroncomalácia (definida por Singh, Johnson, Kittleson e Pollard (2012) como perda de resistência dos anéis cartilaginosos das paredes da traqueia e dos brônquios e colapso das fibras elásticas na membrana traqueal dorsal, ligamentos anulares elásticos, ou ambos, resultando numa propensão para colapso das vias aéreas), ou outras doenças relacionadas com alterações do colagénio, como sejam a doença do disco intervertebral ou

ruptura do ligamento cruzado cranial, leva a crer que, tal como nas pessoas, a DDCVM nos cães também possa estar relacionada com uma anomalia generalizada do colagénio (Kittleson, 1998).

Uma vez a doença iniciada, a progressão é passível de se tornar num ciclo vicioso, em que o encerramento anómalo da VM/PVM, juntamente com RM, causam tensão cortante² ao endotélio, o qual, por sua vez, liberta uma quantidade de factores vasoactivos mediando mais degenerescência valvular e logo mais PVM e RM (Pedersen, 2000). Vários autores acreditam que quantidades ou tipos anómalos de receptores de mitogénicos, como por exemplo qualquer dos subtipos de receptores de serotonina, endotelina ou angiotensina, possam desempenhar um papel na fisiopatologia das lesões valvulares, nomeadamente nos fibroblastos das membranas celulares das válvulas de cães afectados (Atkins et al., 2009). Desses factores, a endotelina-1 (ET-1), um potente vasoconstritor, actua de forma parácrina mediando o crescimento subendotelial dos folhetos afectados, e é conhecida por ter efeitos proliferativos em fibroblastos e em células de músculo liso vascular e por aumentar a síntese de colagénio neste tipo de células. As células intersticiais valvulares são o tipo de células mais representativo na VM, e são as que se pensa serem responsáveis pela secreção da matriz valvular. Devido à sua considerável semelhança com as células musculares lisas e os fibroblastos, poder-se-á especular que a ET-1 influencia a síntese de matriz valvular pelas células intersticiais valvulares. Um estudo auto-radiográfico de válvulas mitrais caninas revelou que as lesões mixomatosas se limitavam praticamente ao terço mais distal dos folhetos, sendo esta a zona onde se localiza a maior densidade de receptores de endotelina (ver figura 4). As conclusões apresentadas indicam que a densidade de receptores de endotelina nas cúspides mitrais se correlaciona significativamente com o grau de degenerescência mixomatosa da válvula, provando que a ET-1 desempenha um papel importante na patogénese da DDCVM canina (Mow & Pedersen, 1999). Esta descoberta pode vir a tornar-se extremamente importante, na medida em que se prevê que dentro de alguns anos estejam disponíveis antagonistas dos receptores de endotelina para uso clínico (Pedersen, 2000). Nas zonas das válvulas em que se verifica destruição endotelial, o colagénio e outros componentes da matriz ficam expostos ao sangue, o que seria de esperar que promovesse a formação de trombos (Häggström et al., 2004). No entanto, apesar das alterações endoteliais e do espessamento subendotelial, os cães afectados não parecem ser mais susceptíveis a sofrer de tromboembolismo arterial ou endocardite infecciosa (Atkins et al., 2009).

² Tensão cortante ou tensão tangencial é a força que tende a causar deformação de um material por deslizamento ao longo de um plano ou planos paralelos ao stress imposto. É a típica tensão que gera o corte em tesouras.

Figura 4. Localização auto-radiográfica de receptores de endotelina no folheto posterior da VM de um Scottish Terrier de 9 anos com DDCVM (adaptado de Mow & Pedersen, 1999).



Legenda. A: Áreas de alta densidade de receptores de endotelina foram encontradas dentro da cúspide (setas longas) e à superfície desta (setas curtas). B: Secção corada com PAS-Azul Alciano-Hematoxilina. Zonas de fibrose, a cor-de-rosa, assinaladas por cabeças de seta. Os glicosaminoglicanos estão corados de azul. M, miocárdio; Barra de escala = 1mm.

3.3. Patologia

A anomalia morfológica característica da DDCVM consiste em folhetos valvulares e CT redundantes, isto é, um dispositivo valvular excessivamente longo e espesso (Kogure, 1980). O aspecto macroscópico de degenerescência mixomatosa depende da fase da doença em que a válvula é examinada. Os achados mais comuns numa fase inicial incluem CT alongadas e folhetos espessados, aumentados em tamanho, com áreas de protrusão/prolapso para o lado atrial (ver figura 5) (Häggström, Kvarf & Pedersen, 2005). Estas alterações começam na área de aposição dos folhetos e geralmente são mais pronunciadas nas zonas de inserção de CT. Com a progressão da doença, a protrusão das cúspides aumenta, os bordos livres ficam espessados e irregulares e as lesões espalham-se para outras partes dos folhetos (Häggström et al., 2004). Quando começa a haver espessamento das extremidades dos folhetos, estes começam a enrolar sobre si mesmos, resultando em extravasamento valvular (Kittleson, 1998). Deve reparar-se, contudo, que uma cúspide pode apresentar secções relativamente normais, enquanto secções vizinhas dessa mesma cúspide poderão estar moderada ou mesmo gravemente alteradas (Häggström et al., 2004).

Podem considerar-se 4 fases no processo de degenerescência valvular mixomatosa. Na primeira, as lesões consistem em pequenas e discretas áreas de opacidade, ou pequenos nódulos na zona de aposição das cúspides (Sisson et al., 1999). Nas lesões da segunda fase os folhetos apresentam nódulos de maiores dimensões que tendem a coalescer nas zonas de contacto dos bordos livres, podendo também haver presença de áreas difusas de opacidade (Fox, 2012). Quando se observam nódulos de maiores dimensões e deformidades em forma de

placas, resultantes do processo contínuo de coalescência dos pequenos nódulos iniciais, são já lesões da terceira fase, na qual se começa também a observar espessamento das CT nas zonas de inserção na cúspide. Neste momento, a válvula encontra-se marcadamente espessada e menos flexível do que o normal, com a sua porção basal também afectada e áreas de hemorragia e calcificação no estroma valvar, sendo comum verificar-se insuficiência valvular na terceira fase. Em cães com lesões da quarta fase, as cúspides estão contraídas e grosseiramente distorcidas, e os seus bordos livres podem enrolar sobre si mesmos. As CT estão espessadas na região proximal, frequentemente alongadas e por vezes chegam a romper (Sisson et al., 1999). Este esquema de classificação, proposto por Whitney em 1974, apesar de proporcionar um sistema conveniente para descrever e categorizar as lesões valvulares, não tem em consideração o carácter dinâmico da DDCVM, na qual as fases de doença se podem sobrepor e o tipo de lesões pode variar consideravelmente no mesmo doente (Fox, 2012).

Figura 5. Fotografia do folheto aórtico e cúspides comissurais da válvula mitral de um Cavalier King Charles Spaniel de 8 anos com DDCVM (adaptado de Borgarelli & Buchanan, 2012).



Legenda. Os folhetos estão marcadamente espessados, particularmente ao longo das zonas de contacto, com segmentos que fazem protrusão para o interior do átrio esquerdo. O espessamento valvular estende-se para as CT subjacentes, havendo ruptura de várias cordas.

Outras alterações morfológicas descritas em cães com RM secundária a DDCVM incluem dilatação do átrio esquerdo, dilatação do *annulus* mitral e hipertrofia excêntrica do VE (Sisson et al., 1999).

Podem também existir lesões do endocárdio atrial na região oposta ao orifício mitral, as comumente designadas “lesões por jacto” (Häggström et al., 2005). Estas “lesões por jacto” são placas de fibrose no endocárdio, que ocorrem nas regiões sujeitas ao impacto do jacto de regurgitação mitral de alta velocidade (Kittleson, 1998). Em casos graves pode dar-se ruptura

atrial a vários níveis, tais como rupturas endomiocárdicas, ruptura de músculos pectíneos no apêndice atrial, defeitos do septo atrial adquiridos, e hemopericárdio (Häggström et al., 2005). Podem ainda ocorrer as chamadas bolsas de Zahn-Schmincke, que são vegetações causadas por fibrose do endocárdio, que se torna áspero nas zonas de impacto do jacto regurgitante. Alguns indivíduos apresentam acumulações substanciais de lípidos e substância amilóide na VM, arteriosclerose coronária intramural e focos de fibrose do miocárdio. Estas últimas lesões podem dever-se à remodelação vascular induzida pela angiotensina II (Sisson et al., 1999).

Microscopicamente, observa-se proliferação mixomatosa da válvula, na qual ocorre destruição de fibrilhas de colagénio, acumulação de glicosaminoglicanos nas camadas *spongiosa* e *fibrosa* (ver figura 6) e proliferação fibroelástica da *atrialis* e da *ventricularis* como consequência da fricção mecânica durante a sístole ventricular (Kogure, 1980). As alterações mais proeminentes são a degeneração da *fibrosa* e o espessamento da *spongiosa*, as fibrilhas de colagénio da *fibrosa* perdem a sua estriação transversal, tornam-se hialinizadas e desorganizadas, podendo desintegrar-se e desaparecer. A acumulação de glicosaminoglicanos na *fibrosa* promove o deslocamento de fragmentos de colagénio degenerado para a porção central da válvula distrófica. A *spongiosa* fica tremendamente espessada devido ao edema e a acumulações de glicosaminoglicanos, como ácido hialurónico e sulfato de condroitina. Com a progressão da doença, torna-se difícil fazer a distinção entre *spongiosa* e *fibrosa* (Sisson et al., 1999). Um dado curioso é a semelhança que se observa entre a *spongiosa* quando espessada e o tecido mesenquimatoso embrionário, daí a designação de “mixomatosa” (Kittleson, 1998). Em termos funcionais, a estratificação altamente organizada da matriz dos folhetos valvulares é destruída progressivamente e substituída por tecido rico em proteoglicanos e mecanicamente inadequado (Richards, Farrar, Kornreich, Moïse & Butcher, 2012).

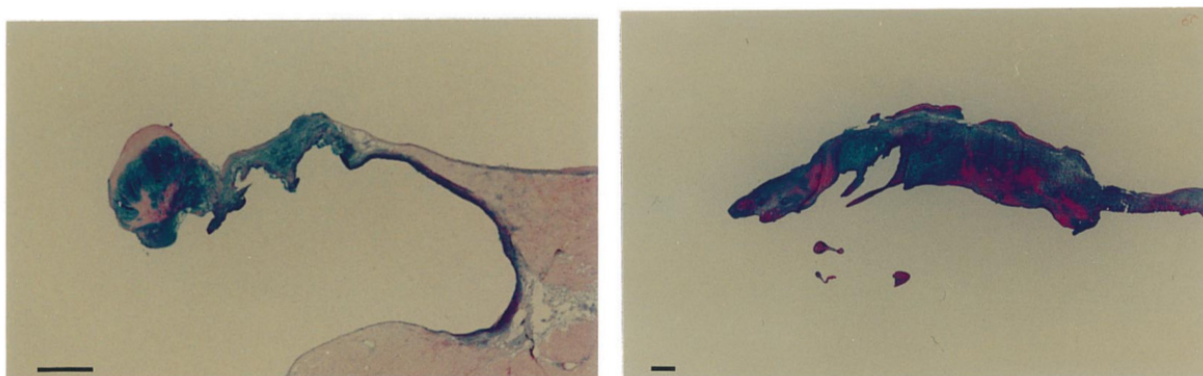
Também se podem observar alterações marcadas da superfície endotelial, as quais aparecem distribuídas irregularmente, com especial incidência nos bordos livres das cúspides ou perto deles, como áreas desprovidas de células na superfície da válvula. As zonas despidas de endotélio estendem-se tanto para a zona ventricular dos folhetos como para o seu lado atrial, ainda que neste último não avancem muito para além da extremidade livre. Nas áreas em que o endotélio está ausente, a membrana basal subendotelial pode ser visível ou não, revelando assim a estrutura subendotelial da válvula. Na matriz subendotelial, que consiste em colagénio, elastina e remanescentes de células do interstício valvular, pode observar-se um emaranhado de células constituído por plaquetas, células do endocárdio degeneradas e eritrócitos e leucócitos ocasionais (Corcoran et al., 2004).

As células do interstício valvular nas zonas afectadas costumam apresentar alterações morfológicas do núcleo, uma concentração localizada de mitocôndrias e retículo endoplasmático rugoso de estrutura anómala, um citoesqueleto desorganizado e ausência de

vesículas secretórias (Häggström et al., 2004). Em termos fenotípicos, estas alterações traduzem-se num predomínio de células com um fenótipo misto entre o miofibroblasto e a célula muscular lisa, em vez do fenótipo de fibroblasto mais característico das válvulas normais. Este dado revela-se de elevada importância dado que os miofibroblastos activados expressam enzimas catabólicas, tais como collagenases, e foi sugerido que essa actividade enzimática possa ter um papel importante na destruição do colagénio, característica da DDCVM (Black et al., 2005). Verifica-se ainda uma organização caótica, com disrupção e fragmentação das fibrilhas de colagénio que circundam as células intersticiais (Häggström et al., 2005). Nas regiões que apresentam espessamento pronunciado dos folhetos ou das CT não se observa consistentemente lesão endotelial. De um modo global, as células endoteliais das zonas ilesas da válvula apresentam uma superfície mais plana, quando comparadas com células das zonas onde há lesão, tendo estas últimas um aspecto polimórfico. Também se observa lesão endotelial nas regiões proximais das CT, sendo esta lesão mínima nas suas secções médias. Na zona de junção das CT com os músculos MP observa-se maioritariamente espessamento, sem grande perda de endotélio (Corcoran et al., 2004).

Um estudo recente, que avaliou os padrões de expressão genómica dos tecidos da válvula mitral de cães com DDCVM, descobriu que, em comparação com cães saudáveis, nos cães doentes havia uma expressão aumentada de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão endotelial e sinalização de serotonina-TGF- β . A análise destes resultados leva a crer que as anomalias verificadas nos cães doentes podem contribuir para a proliferação e diferenciação de células do interstício valvular, lesão endotelial e produção anómala de matriz extracelular que se verifica na DDCVM (Oyama & Chittur, 2006).

Figura 6. Cortes histológicos do folheto posterior da válvula mitral canina (esquerda) e humana (direita) (adaptado de Pedersen & Häggström, 2000).



Legenda. Ambos os cortes estão corados com PAS-Azul Alciano-Hematoxilina, podendo observar-se deposições exuberantes de glicosaminoglicanos (azul) e de colagénio alterado e desorganizado (cor de rosa) em ambas as cúspides.

3.4. Fisiopatologia

É necessário um conhecimento claro da fisiopatologia da DDCVM para compreender as alterações patentes nos exames radiográficos, electrocardiográficos e ecocardiográficos, assim como para formular planos terapêuticos lógicos para doentes com esta condição (Kittleson, 1998). Para o encerramento adequado da VM é necessário que todo o dispositivo valvular esteja anatómica e funcionalmente intacto. A RM pode dever-se a alterações dos folhetos valvulares, dilatação do *annulus* átrio-ventricular, ruptura de CT ou contracção inadequada dos MP. Geralmente, na presença de DDCVM, pode identificar-se mais do que um destes factores (Häggström et al., 2005). Durante as fases iniciais da degenerescência mixomatosa, a VM mantém-se competente, não se detectando nenhum sopro nem alterações hemodinâmicas. Eventualmente, começa a verificar-se refluxo de sangue através da VM, desenvolvendo-se um sopro sistólico, e uma percentagem crescente do volume sanguíneo de ejeção ventricular é direccionada para o átrio esquerdo (Sisson et al., 1999). A quantidade de volume regurgitante depende do tamanho do orifício na VM, da força que empurra o sangue através desse orifício durante a sístole (em função do gradiente de pressão entre o AE e o VE), da duração da sístole e da complacência do VE (Kittleson, 1998). Segundo a equação hidráulica de Gorlin, o tamanho do orifício regurgitante é o principal determinante quantitativo do volume de RM, mas é importante notar que, tanto o gradiente de pressão entre o AE e o VE, como o próprio tamanho do orifício de regurgitação, são parâmetros dinâmicos que variam durante a sístole (Sisson et al., 1999). O tamanho do orifício é determinado primariamente pela gravidade da lesão valvular e das CT, podendo ser também influenciado pelo tamanho e função do *annulus* mitral. O *annulus* aumenta de tamanho em concordância com o AE e o VE, mas também decresce durante a sístole, com a contracção ventricular, o que resulta numa variação dinâmica do tamanho do orifício de regurgitação mitral durante a sístole (Kittleson, 1998). Um aumento da pré-carga ou da pós-carga, e a diminuição da contractilidade do miocárdio, promovem um aumento do volume de sangue regurgitante, na medida em que aumentam o tamanho do VE e do orifício na VM durante o tempo de intervalo sistólico. Dado que o orifício de RM e a raiz da aorta estão num plano paralelo, o rácio entre fluxo de ejeção e fluxo regurgitante depende do rácio entre a impedância aórtica e a impedância ao fluxo regurgitante (Sisson et al., 1999). Deste modo, apesar de não ser possível influenciar grandemente o tamanho do orifício na VM, excepto com cirurgia, pode-se influir na resistência vascular sistémica através de farmacoterapia, e assim diminuir a impedância aórtica e logo a quantidade de volume regurgitante (Kittleson, 1998). Uma RM primária ligeira não induz alterações aparentes nos índices de tamanho e função cardíaca. O volume de ejeção através da aorta mantém-se e o pequeno volume de regurgitação é facilmente aceite pelo átrio esquerdo. Com a progressão das lesões valvulares, o volume regurgitante aumenta, mas vários mecanismos compensatórios

cardíacos e extra cardíacos contribuem para manter o débito cardíaco dentro de valores relativamente normais (Häggström et al., 2005). Resumindo, uma potencial quebra do débito cardíaco é compensada por um aumento do volume de ejeção ventricular, aumento da força contráctil, remodelação do AE e VE com hipertrofia e dilatação do miocárdio, aumento da frequência cardíaca (FC) e modulação do tônus vascular sistémico e do volume de fluido extracelular. A sequência exacta pela qual estes mecanismos são recrutados ainda não está completamente esclarecida, mas presumivelmente o processo inicia-se com o recrutamento dos mecanismos compensatórios cardíacos, enquanto os mecanismos sistémicos apenas entram em acção quando os primeiros falham em compensar a RM (Häggström et al., 2004). A resposta ventricular a uma diminuição do débito cardíaco consiste então num aumento do volume de enchimento diastólico, ou seja, um aumento da pré-carga, bem como num aumento da FC. De acordo com a lei de Frank-Starling, este aumento da pré-carga leva a um aumento da força de contracção ventricular (Häggström et al., 2005). Por outro lado, quando o ventrículo se contrai, a resistência ao seu esvaziamento está reduzida nas primeiras fases da ejeção porque o volume regurgitante é ejetado para o átrio esquerdo a baixa pressão (Häggström et al., 2004). Estes mecanismos promovem um aumento exagerado da motilidade do VE, designado por hipercinésia, mas ao mesmo tempo ajudam a preservar a função sistólica do miocárdio pois o aumento da contractilidade, secundário a aumento da pré-carga associado à ejeção de sangue a baixa pressão para o átrio esquerdo, diminui o esforço exigido ao VE (Häggström et al., 2005). As alterações compensatórias no volume sanguíneo e no tamanho do coração, juntamente com uma função ventricular relativamente bem preservada, permitem que a maioria dos cães se mantenha assintomática durante bastante tempo (Ware, 2007b). No entanto, devido à sobrecarga crónica de volume e pelo facto de a hipertrofia cardíaca, apesar de necessária, ser um processo de remodelação patológico, a contractilidade do miocárdio vai-se perdendo, de forma lenta e progressiva, mesmo em cães clinicamente compensados (Häggström et al., 2004). Quando a pressão no átrio esquerdo aumenta suficientemente desenvolve-se congestão pulmonar, acompanhada pelos sinais habituais de ICC esquerda (Sisson et al., 1999). Numa fase inicial de insuficiência cardíaca esquerda compensada, o primeiro sinal de formação de edema pulmonar é a congestão venosa pulmonar, que ocorre quando a pressão nos capilares pulmonares se encontra entre 15 a 20 mmHg. Com o aumento progressivo de pressão nos capilares e veias pulmonares, começa a verificar-se descompensação e extravasamento de fluido para o interstício pulmonar, culminando em edema pulmonar intersticial. Se a pressão nos capilares e veias pulmonares continuar a aumentar, atingindo os 30 a 40 mmHg, o líquido de edema invade os alvéolos e forma-se edema pulmonar alveolar (Strickland, 2008). A pressão no átrio esquerdo depende do volume de fluxo regurgitante, do débito cardíaco direito, da pressão diastólica do VE e da complacência

do AE, sendo mais provável o desenvolvimento de congestão pulmonar grave quando a complacência atrial é baixa e o orifício de RM é grande, situação que se observa, por exemplo, no caso de um animal que sofre ruptura súbita de uma corda tendínea (Sisson et al., 1999). Em casos avançados de DDCVM podem desencadear-se complicações secundárias a processos relacionados com o aumento de tamanho e pressão no átrio esquerdo (Häggström et al., 2005). Alterações da integridade ou ruptura do endocárdio atrial esquerdo são exemplo disso mesmo. A etiologia destes fenómenos não é clara, considera-se que seja multifactorial e também possivelmente relacionada com o trauma mecânico induzido no endocárdio pelo jacto regurgitante, para além do aumento de pressão e tamanho do átrio esquerdo (Peddle & Buchanan, 2010). Uma possível degeneração do endocárdio, induzida por uma anomalia subjacente dos tecidos conjuntivos, poderia igualmente contribuir nesse sentido. Num estudo que incluiu 22 animais com alterações na integridade do endocárdio, definidas como separação do endocárdio com extensão a profundidades variáveis para o miocárdio, 7 dos cães apresentavam ruptura do átrio esquerdo com hemopericárdio. A consequência das rupturas atriais é o tamponamento cardíaco, que se manifesta clinicamente por choque cardiogénico, caracterizado por uma diminuição do débito cardíaco e pressão arterial sistémica, juntamente com aumento das pressões venosas pulmonar e sistémica (Reineke, Burkett & Drobatz, 2008). Em casos em que se verifica a coexistência de insuficiência tricúspide e/ou hipertensão pulmonar com a insuficiência mitral, pode desenvolver-se insuficiência cardíaca direita, enquanto alterações ultraestruturais do miocárdio predis põem ao desenvolvimento de taquiarritmias (Häggström et al., 2005).

3.5. Mecanismos Compensatórios – Resposta Neuro-Humoral

A DDCVM em cães leva a um decréscimo do volume sanguíneo ejectado através da aorta e a um aumento da pressão hidrostática intracardíaca. Estas alterações suscitam a resposta de múltiplos sistemas neuro-humorais, cuja activação ajuda a manter um débito cardíaco, pressão sanguínea e perfusão tecidular adequados (consultar anexo III) (Oyama, 2009). A sequência precisa e extensão da activação neuro-humoral nas fases iniciais de DDCVM ainda não foi completamente elucidada (Sisson et al., 1999). Strickland (2008) propõe que o desenrolar deste processo se inicia por uma perfusão tecidular diminuída, como resultado da diminuição que se verifica no débito cardíaco. A consequente estimulação de barorreceptores presentes no sistema nervoso central, seio carotídeo, arco aórtico, artérias renais aferentes e coração devido ao baixo débito cardíaco e hipotensão arterial, resulta num decréscimo do tônus vagal e aumento do tônus simpático mediado centralmente. Do mesmo modo, quimiorreceptores centrais e periféricos respondem à hipercapnia, hipoxia e acidose aumentando também o tônus simpático (Oyama, 2009). A concentração crescente de catecolaminas circulantes, nomeadamente

epinefrina e norepinefrina, para além do efeito inotrópico e cronotrópico positivo a nível cardíaco, promove vasoconstrição periférica para aumentar o retorno venoso e manter a pressão sanguínea, estimulando ainda a secreção de hormona antidiurética (ADH), renina e endotelina (Strickland, 2008). O aumento da força de contracção e da FC resultam da estimulação de receptores adrenérgicos β_1 no coração que promovem um aumento do cálcio intracelular, o mesmo se passa na musculatura vascular lisa através da estimulação de receptores adrenérgicos α_1 , resultando na já referida vasoconstrição (Oyama, 2009). A exposição crónica a catecolaminas tem diversos efeitos deletérios, nomeadamente por contribuir para a remodelação patológica vascular e cardíaca, mas também por aumentar as pressões venosas e capilares, contribuindo para a congestão sintomática que acompanha a sobrecarga crónica de volume. Em doentes com ICC crónica verifica-se uma dessensibilização de receptores β_1 cardíacos, que leva a diminuição da contractilidade do miocárdio; esta, juntamente com o aumento do tónus vascular, conduz a uma assincronia entre a pós-carga e a contractilidade, afectando negativamente a performance cardíaca (Sisson, 2004). Esta regulação negativa dos receptores adrenérgicos β_1 ocorre ao fim de 24 a 72 horas após a activação inicial do sistema nervoso simpático (SNS), fazendo com que seja progressivamente mais difícil que as catecolaminas contrariem a contractilidade limitada do miocárdio (Strickland, 2008). Para além das catecolaminas, a própria redução na perfusão renal e na entrega de sódio à mácula densa desencadeia a activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), levando a retenção de sódio e de água para aumentar o volume sanguíneo e assim o retorno venoso ao coração (Strickland, 2008). Este mecanismo inicia-se com a produção de preprorenina pelas células justaglomerulares da arteríola renal aferente, que depois é rapidamente clivada a prorenina e finalmente a renina. A renina converte o angiotensinogénio produzido pelo fígado em angiotensina I (Oyama, 2009). Se bem que o rim tenha uma proeminência reconhecida na produção de renina e activação do SRAA, foi demonstrada a existência de um SRAA em tecidos localizados em diversos outros órgãos, como o cérebro, o coração, vasos sanguíneos e glândulas adrenais. Estes SRAA locais desempenham um papel importante nas alterações que constituem a remodelação patológica, incluindo hipertrofia vascular e do miocárdio, inflamação e fibrose. A aldosterona contribui ainda para a disfunção de baroreceptores na insuficiência cardíaca, aumentando a actividade simpática e diminuindo a parassimpática. A enzima conversora de angiotensina converte o decapeptídeo angiotensina I na sua forma activa, o octapeptídeo angiotensina II, e ainda inactiva a bradicinina, um potente vasodilatador. As acções fisiológicas da angiotensina II, mediadas por receptores abundantemente localizados nos vasos sanguíneos, rins, fígado, coração e glândulas pituitária e adrenal, são um potente efeito vasoconstritor, estimulação da produção e libertação de aldosterona e um efeito directo nos túbulos renais que leva a retenção de água e de sódio

(Sisson, 2004). Gradualmente o miocárdio hipertrofia com replicação de sarcómeros em série e alongamento de cardiomiócitos, resultando em dilatação atrial e ventricular. Esta dilatação das câmaras cardíacas permite manter o débito cardíaco e a tensão sistólica na parede ventricular dentro de valores relativamente normais, prevenindo simultaneamente que as pressões de enchimento diastólico aumentem. No entanto, os efeitos continuados do SNS e do SRAA provocam o aumento do trabalho cardíaco por aumentar o volume de sangue e o retorno venoso a um coração com uma capacidade limitada de compensar por hipertrofia excêntrica, fazendo com que as pressões diastólicas aumentem e com que haja tensão de estiramento nas paredes atriais e ventriculares (Strickland, 2008). Essa tensão na parede atrial leva à libertação de péptidos natriuréticos, maioritariamente péptido atrial natriurético (ANP) e péptido natriurético tipo B (BNP), mas também um terceiro encontrado principalmente no cérebro e no endotélio vascular, conhecido como péptido natriurético tipo C (CNP) (Sisson, 2004). Outros estímulos, como a actividade do SNS e do SRAA, endotelina-1, isquemia e inflamação também podem desencadear a libertação de péptidos natriuréticos (Oyama, 2009). As formas circulantes de ANP e BNP derivam principalmente dos átrios cardíacos e exercem uma acção fisiológica oposta à do SRAA, actuando através do receptor de péptidos natriuréticos tipo A para induzir natriurese e diurese ao inibir o transporte tubular de sódio nos ductos colectores renais. O receptor atrás referido medeia também a vasodilatação das arteríolas sistémicas e pulmonares, diminuindo assim a resistência vascular sistémica e pulmonar, para além de inibir directamente a libertação de renina pelo rim e de aldosterona pelo córtex adrenal (Sisson, 2004). Estes efeitos são, no entanto, prontamente suplantados devido à rápida degradação dos péptidos natriuréticos por endopeptidases neutras e pelos efeitos de sobrestimulação do SRAA e SNS (Strickland, 2008). Um segundo receptor, designado por receptor de péptidos natriuréticos tipo B, responde ao ANP e BNP circulantes, mas medeia preferencialmente a vasodilatação através de CNP produzido localmente. Os níveis circulantes de CNP são muito inferiores aos de ANP e BNP, sugerindo que a sua acção seja eminentemente parácrina, induzindo relaxamento da musculatura vascular lisa localmente e inibindo a remodelação vascular (Sisson, 2004). As endotelinas são uma família de péptidos vasoactivos libertados pelas células endoteliais, que desempenham um papel importante na regulação do tónus vascular e da pressão sanguínea. A endotelina-1 é um agente vasoconstritor potente com acções inotrópicas e mitogénicas e constitui um forte estímulo para a activação do SRAA e do SNS (Strickland, 2008). A sua acção desenvolve-se através da ligação a receptores ET-A presentes no músculo liso vascular, especialmente na aorta, nos rins e no coração, onde aumenta a concentração de cálcio intracelular e promove uma vasoconstrição profunda e sustentada (Oyama, 2009). Pensa-se também que a endotelina possa contribuir para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar associada a insuficiência cardíaca esquerda (Ware, 2007c). A expressão de mRNA de ET-1 e a

produção de ET-1 são estimuladas por hipoxia, factores mecânicos, substâncias vasoactivas como angiotensina II, ADH, norepinefrina e bradicininas, e por factores de crescimento e citocinas, incluindo factor de transformação de crescimento β (TGF- β), factor de necrose tumoral α (TNF- α) e interleucina 1. A estimulação crónica de receptores de endotelina e níveis de ET-1 persistentemente elevados causam proliferação e hipertrofia de músculo liso vascular e hipertrofia do miocárdio (Sisson, 2004). A hormona antidiurética (ADH), também conhecida por arginina-vasopressina, é libertada pela neuro-hipófise por estímulos provenientes de receptores osmóticos presentes nas veias porta e hipotálamo. Esta hormona está sujeita também a uma regulação não-osmótica via baroreceptores no coração, grandes vasos e seio carotídeo (Oyama, 2009). A angiotensina II e as catecolaminas têm igualmente capacidade de estimular a sua libertação. Através da sua ligação a receptores nos vasos sanguíneos e coração, a ADH promove vasoconstrição ligeira e também um efeito inotrópico, enquanto que a nível renal estimula a reabsorção de água. O paradoxo de libertação aumentada de ADH na presença de osmolaridade plasmática baixa e pressão de enchimento cardíaco elevada pode dever-se à estimulação de baroreceptores quando a pressão arterial é baixa. A adrenomedulina é um péptido relacionado com o gene da calcitonina, sendo detectada numa grande variedade de tecidos, incluindo a medula da glândula adrenal, o coração, os pulmões e os rins (Sisson, 2004). Os seus efeitos, maioritariamente benéficos, são anti-apoptóticos, vasodilatadores, antifibróticos e diuréticos (Oyama, 2009). Actualmente é consensual que a sua acção seja autócrina/parácrina, sendo interessante reparar que enquanto exerce um efeito inotrópico nas células miocárdicas, também atenua a hipertrofia do miocárdio e a produção de colagénio (Sisson, 2004).

3.6. Sinais Clínicos

A DDCVM pode não causar sinais clínicos durante anos, sendo que alguns cães nunca chegam a apresentar sinais de insuficiência cardíaca (Ware, 2009a). Os sinais clínicos iniciais de insuficiência cardíaca associada a RM normalmente incluem uma redução da tolerância ao exercício e tosse ou taquipneia como resposta ao esforço (Ware, 2007b). As manifestações clínicas da DDCVM relacionam-se directamente com os mecanismos fisiopatológicos da doença, assim, quando há aumento da pressão interna do átrio esquerdo e, consequentemente, da vasculatura pulmonar, os animais manifestam stresse respiratório e tosse (Häggström et al., 2005). A tosse característica de DDCVM ocorre tipicamente durante a noite ou cedo pela manhã, estando também relacionada com exercício ou excitação (Ware, 2007b). Entre os vários possíveis mecanismos responsáveis pela tosse na DDCVM estão a elevação dorsal e compressão da traqueia e/ou elevação dorsal do brônquio principal esquerdo pelo átrio esquerdo dilatado, e a congestão pulmonar e edema pulmonar intersticial e/ou alveolar,

secundários ao aumento das pressões capilares pulmonares (Guglielmini, Diana, Pietra, Di Tommaso & Cipone, 2009). Outro possível mecanismo é o reflexo directo mediado pela estimulação dos receptores justapulmonares (J) associados aos capilares pulmonares, sensíveis ao aumento da pressão venosa pulmonar (Abbott, 2008). Não obstante, a tosse pode também ser uma consequência directa de diferentes problemas respiratórios que podem concomitantemente afectar cães com DDCVM. De facto, os cães mais comumente afectados por DDCVM apresentam também predisposição para várias doenças respiratórias que podem cursar com tosse, tais como bronquite crónica, colapso das vias aéreas inferiores e doença pulmonar intersticial (Guglielmini et al., 2009). Num estudo conduzido recentemente para avaliar a possível relação entre colapso de vias aéreas e dilatação do átrio esquerdo, não foi possível encontrar uma associação entre dilatação atrial esquerda, grave a moderada, e colapso do brônquio esquerdo, falhando assim em suportar a teoria de que um átrio esquerdo aumentado possa ser responsável por causar tosse na ausência de edema pulmonar cardiogénico ou doença respiratória concomitante. Permanece assim em questão se existe realmente a entidade tosse devida a compressão de vias aéreas por um átrio esquerdo aumentado (Singh et al., 2012).

Com a presença de edema pulmonar, outros sinais clínicos comuns são taquipneia e dispneia. Os cães costumam estar ansiosos e inquietos durante a noite quando em decúbito lateral, preferindo assim o decúbito esternal. Em casos mais avançados os animais ficam ofegantes e por vezes produzem ruídos respiratórios audíveis (Häggström et al., 2005). A dispneia nocturna paroxística refere-se a crises graves de ortopneia que ocorrem várias horas após o animal adormecer; quando são acompanhados por sibilos respiratórios audíveis, estes episódios são denominados de asma cardíaca. Quando se verifica regurgitação tricúspide concomitante, hipertensão pulmonar grave secundária a RM, ou tamponamento cardíaco por ruptura atrial, os animais podem manifestar sinais clínicos associados a insuficiência cardíaca direita (Sisson et al., 1999). Estes últimos incluem distensão abdominal por ascite ou hepatomegália, alterações respiratórias por derrames pleurais, distensão venosa jugular e pulso jugular, alterações gastrointestinais secundárias a congestão esplénica e, menos frequentemente, edema de tecidos periféricos (Ware, 2007b). Alguns animais podem sofrer de caquexia cardíaca, apesar de a perda de peso progressiva poder ser mascarada pela retenção de fluidos e edemas concorrentes (Häggström et al., 2005). Com a diminuição progressiva do débito cardíaco, que pode ocorrer por RM grave, hipertensão pulmonar e/ou declínio da contractilidade do miocárdio, os animais apresentam fraqueza muscular generalizada e intolerância progressiva ao exercício (Sisson et al., 1999). Pode também ocorrer síncope, que pode variar de episódios isolados a vários ataques por dia. Apesar de poder estar associada a taquiarritmias, a forma como a síncope se manifesta na DDCVM é em tudo semelhante à descrita para a síncope vasovagal. A

síncope tende a ocorrer primariamente quando há um declínio súbito do débito cardíaco, no entanto, pode também estar associada a crises de tosse paroxística ou a exercício na presença de hipertensão pulmonar (Sisson et al., 1999).

3.7. Diagnóstico

O diagnóstico de RM causada por DDCVM é, na maioria das vezes, inequívoco, pois os achados clínicos e ecocardiográficos são bastante óbvios e coincidentes. No entanto, particularmente nas fases iniciais da doença, o diagnóstico pode não ser tão facilmente alcançável, apesar de isto não representar um problema no manejo clínico dos doentes pois o efeito de uma RM ligeira na circulação é mínimo, assim como a probabilidade de a doença vir a causar sinais clínicos num futuro imediato (Häggström et al., 2004). A investigação clínica deve ser planeada e adequada individualmente a cada doente e pode incluir, entre outros, a história clínica do animal, exame físico, radiografia torácica, electrocardiografia, ecocardiografia, bioquímica sanguínea e medição de pressões arteriais (Häggström, 2010).

3.7.1. Exame Físico

A RM produz um sopro sistólico que geralmente é mais audível na região do ápex cardíaco do lado esquerdo. O diagnóstico de DDCVM pode ser imediatamente equacionado quando se encontra este achado na auscultação de um animal que apresenta as características típicas predisponentes para a doença (Borgarelli & Häggström, 2010). Este sopro pode ocorrer em todas as batidas cardíacas ou pode ser intermitente, é também importante considerar que a presença de um sopro de baixa intensidade é influenciada pelo stresse do animal no momento do exame. De facto, o stresse ou mesmo o exercício físico podem provocar um sopro num cão que não tem sopro quando em descanso, ou aumentar a intensidade de um sopro que, em descanso, seria de baixa intensidade (Häggström et al., 2004). Apesar de poder ser difícil de detectar, um estalido ou “click” que ocorre a meio da sístole, logo após a contracção ventricular, é um achado comum à auscultação nas fases iniciais da DDCVM. A presença deste som depende no entanto da FC e da posição corporal no momento da auscultação (Häggström et al., 2005). Este “click” pode estar associado a PVM e em muitos animais é um sinal precursor de RM, daí ser frequente auscultar-se um ligeiro sopro de RM em animais que têm “clicks” sistólicos (Abbott, 2008). A melhor região anatómica para se auscultar um sopro de RM é normalmente o quinto espaço intercostal do hemitórax esquerdo, mas é comum haver irradiação do sopro em direcção dorsal, cranial, caudal, ou mesmo para o hemitórax direito. Por este motivo, torna-se particularmente difícil determinar se um sopro auscultado na região da válvula tricúspide corresponde a uma regurgitação desta válvula ou se se trata de irradiação de um sopro mitral (Sisson et al., 1999). Geralmente, a intensidade de um sopro aumenta com a

progressão das lesões valvulares, o sopro aumenta também de duração, deixando de se ouvir apenas no início ou final da sístole para passar a ser holosistólico. Durante a auscultação cardíaca, o primeiro som cardíaco, S1, corresponde ao encerramento das válvulas atrioventriculares, enquanto que o segundo som cardíaco, S2, corresponde ao encerramento das válvulas semilunares. Em cães com RM é comum considerar-se que S1 aumenta progressivamente de intensidade, indicando possivelmente sobrecarga crónica de volume e uma contractilidade do VE relativamente bem preservada (Ljungvall et al., 2009). É assim frequentemente descrito na literatura que há uma alteração na intensidade relativa de S1 e S2; na ausência de um défice de contractilidade significativo, o primeiro som cardíaco está geralmente aumentado enquanto o segundo diminui de intensidade (Häggström et al., 2005). Notavelmente, um estudo determinou que a intensidade de S1 diminuía progressivamente com o aumento de intensidade do sopro de RM, indicando possivelmente uma redução da contractilidade ventricular nas fases mais avançadas da doença. Já a intensidade de S2 também diminui com o aumento de intensidade do sopro. Dado que a intensidade de S2 depende primariamente do rácio de alteração do gradiente de pressão através da válvula aórtica, como em cães com RM avançada mais de 75% do volume de ejeção ventricular pode ser direccionado para o átrio esquerdo, a diminuição de volume sanguíneo ejetado pelo VE através da aorta pode explicar a diminuição de intensidade de S2 (Ljungvall et al., 2009). O terceiro som cardíaco, S3, apesar de dificilmente auscultável devido à sua baixa intensidade, também costuma estar presente. No caso de se poder ouvir claramente S3, auscultando-se assim o comumente designado por “ritmo de galope”, é fortemente indicativo de insuficiência do miocárdio (Häggström et al., 2005). Em doentes com RM moderada a grave pode sentir-se por vezes um frémito, que não é mais que um impulso apical exagerado à palpação do choque pré-cordial. Por definição, quando se palpa um frémito, o sopro correspondente é de grau V/VI ou superior (Abbott, 2008). Deve considerar-se também que estão referidos os chamados “sopros silenciosos”, daí não se poder excluir a possibilidade de RM na ausência de um sopro auscultável (Ljungvall et al., 2009). Já em termos de ritmo cardíaco, a presença de uma arritmia sinusal indica que o animal ainda não atingiu um estado de insuficiência cardíaca descompensada. A FC aumenta em resposta a diminuição do débito cardíaco à medida que ocorre descompensação, ficando também o ritmo mais regular (Häggström et al., 2005). Grande parte da variabilidade do ritmo cardíaco nos cães saudáveis está associada a estímulo vagal; no entanto, em animais com doença cardíaca grave, a influência vagal no ritmo e na frequência cardíaca é mínima e, como consequência, não se detecta arritmia sinusal respiratória. Em contraste, a arritmia sinusal respiratória está frequentemente preservada, ou mesmo acentuada, quando uma doença respiratória primária é responsável pelos sinais clínicos. Desta forma, apesar de poderem ocorrer excepções, o achado físico de arritmia sinusal respiratória é

virtualmente incompatível com o diagnóstico de ICC (Abbott, 2008). Em cães com RM avançada é comum auscultar-se arritmias, sendo particularmente frequentes os complexos prematuros ou extra-sístoles. As extra-sístoles supraventriculares são a arritmia mais frequente em cães com DDCVM. Em cães de raças pequenas as extra-sístoles ventriculares são bastante raras, sendo no entanto relativamente comuns em cães de raças grandes com esta doença (Kittleson, 1998). Animais que sofrem dilatação do átrio esquerdo, tal como ocorre na DDCVM, apresentam uma incidência aumentada de fibrilação atrial crónica, apesar de o mecanismo subjacente a este fenómeno não ter sido ainda elucidado (Verheule et al., 2003). A ocorrência de fibrilação atrial em cães com RM grave normalmente é acompanhada por uma descompensação cardíaca súbita e pelo desenvolvimento de congestão pulmonar e sinais de baixo débito cardíaco. As consequências de fibrilação atrial em cães com RM induzida experimentalmente incluem um declínio de 15% a 39% no débito cardíaco, uma quebra de 22% a 65% do volume sanguíneo ejectado através da aorta e um aumento de 2,5 a 9,5 mmHg na pressão capilar pulmonar (Sisson, 2004). O pulso femoral em cães com RM ligeira a moderada costuma estar normal (Kittleson, 1998). Quando o animal entra em insuficiência cardíaca, ou no caso de haver tamponamento secundário a uma ruptura atrial com hemorragia para o saco pericárdico, o pulso torna-se fraco. Já pulsos fracos e variáveis, com deficits, estão associados a alterações rítmicas. Em relação à auscultação pulmonar, em casos de DDCVM sem sinais de insuficiência cardíaca, não é comum encontrar-se alterações (Häggström et al., 2005). À medida que se desenvolve edema pulmonar os sons respiratórios revelam-se aumentados, ásperos e com crepitações na fase final da inspiração, especialmente nos campos pulmonares dorsais (Ware, 2009a). É necessário reconhecer de novo, que a prevalência de doenças respiratórias primárias, tais como bronquite crónica, nos cães mais frequentemente afectados por DDCVM, é relativamente elevada, podendo explicar a presença de sons respiratórios adventícios na ausência de edema pulmonar (Abbott, 2008). Em casos mais graves, com edema pulmonar alveolar, os sons respiratórios ficam ainda mais evidentes, podendo por vezes ser auscultados mesmo sem recurso a um estetoscópio. As membranas mucosas costumam estar normais mesmo quando há edema pulmonar, no entanto, em casos de insuficiência cardíaca avançada, podem estar cianóticas, acinzentadas ou pálidas (Häggström et al., 2005). Em casos de insuficiência cardíaca, o tempo de repleção capilar pode estar aumentado por diminuição do débito cardíaco (Häggström, 2010).

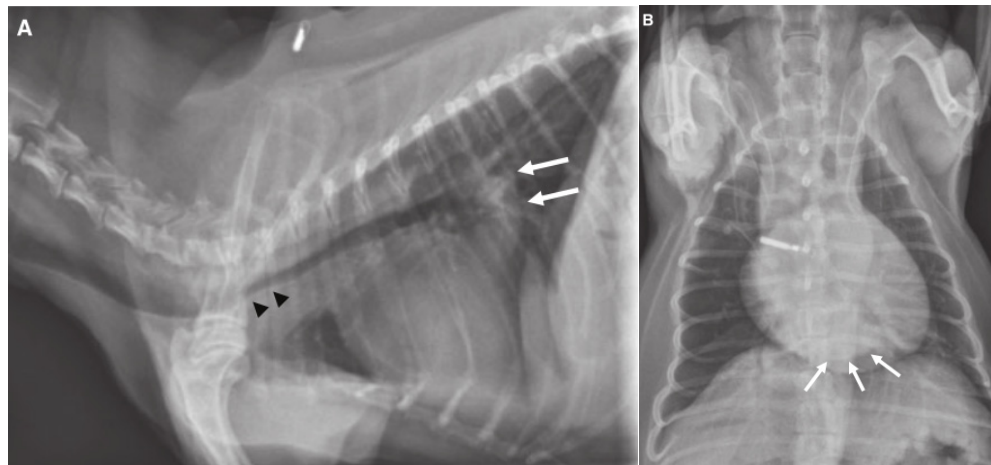
3.7.2. Radiografia Torácica

Recentemente, um painel de especialistas do Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM) (Atkins et al., 2009), recomendou o recurso a radiografia torácica em todos os cães com DDCVM, para avaliar a significância hemodinâmica do sopro e para obter

informações padrão sobre o animal quando este ainda se encontra assintomático. A avaliação cuidadosa de radiografias torácicas pode ajudar no diagnóstico de doenças respiratórias primárias concomitantes, como traqueobroncomalácia ou tumores pulmonares, que podem ser a causa de sinais clínicos tais como a tosse. Juntamente com o exame físico, a radiografia torácica é ainda essencial na monitorização dos cães com DDCVM (Borgarelli & Häggström, 2010). Para avaliar a gravidade de RM causada pela DDCVM, as radiografias torácicas permitem determinar o aumento global da silhueta cardíaca, o aumento do átrio esquerdo e a presença de edema pulmonar como prova de ICC esquerda (Hansson, Häggström, Kvarf & Lord, 2009). Em cães com DDCVM as estruturas importantes a avaliar radiograficamente são então o AE, o VE, os brônquios principais, a vasculatura pulmonar e os campos pulmonares (Häggström et al., 2005). O método mais frequentemente utilizado para a avaliação da silhueta cardíaca é o empírico, no qual o profissional utiliza os seus conhecimentos sobre anatomia radiográfica a fim de detectar alterações de forma e tamanho de partes específicas do coração (Soares, Larsson & Pinto, 2004). O aumento do átrio esquerdo é a primeira e mais consistente característica radiográfica de RM (Sisson et al., 1999). O átrio esquerdo é uma das poucas estruturas das quais se pode avaliar radiograficamente o tamanho com alguma precisão. Consequentemente, a impressão radiográfica do tamanho do átrio esquerdo pode ser utilizada para avaliar a gravidade da RM na maioria dos cães com DDCVM. Já a impressão radiográfica de aumento de tamanho do VE é mais difícil de avaliar porque depende do tamanho do VE, do tamanho do ventrículo direito, da conformação torácica do animal, da fase da respiração e da posição do coração dentro do tórax (Kittleson, 1998). Radiograficamente, o átrio esquerdo ocupa a área caudodorsal da silhueta cardíaca na projecção lateral. Na ausência de dilatação do átrio esquerdo, a porção caudal da traqueia curva ventralmente sobre o aspecto caudal da silhueta cardíaca (Abbott, 2008). Os sinais radiográficos de dilatação atrial esquerda são um aumento da porção caudodorsal da silhueta cardíaca, que perde a sua curvatura normal, assumindo a sua margem uma conformação quase em ângulo recto ou fazendo uma saliência em direcção caudodorsal. A margem caudal da silhueta cardíaca também se torna mais recta, perdendo-se a definição da cintura caudal que corresponderia à junção átrio-ventricular (Poteet, 2008). O átrio esquerdo dilatado promove estreitamento do brônquio principal esquerdo e desloca dorsalmente a porção caudal da traqueia, ficando esta paralela às vertebrae torácicas quando a dilatação atrial é muito marcada (ver figura 7). Ocasionalmente, quando o átrio esquerdo está muito aumentado assume a aparência de uma massa que divide os brônquios principais (Abbott, 2008). Neste último caso, a elevação dorsal desproporcionada dos brônquios principais faz com que estes deixem de aparecer sobrepostos na radiografia, aparecendo o brônquio esquerdo numa posição mais dorsal que o direito (Poteet, 2008). Na projecção dorsoventral, a aurícula esquerda aumentada surge como uma saliência que protrai da margem

cranial esquerda da silhueta cardíaca, numa posição entre as duas e as três horas utilizando como analogia um relógio (Sisson et al., 1999). Nesta projecção o átrio esquerdo está localizado perto do centro da silhueta cardíaca e quando aumentado separa os brônquios principais, aumentando o ângulo que existe entre eles. Este afastamento dos brônquios produz uma imagem característica que se costuma designar por sinal de “pernas de *cowboy*” (Abbott, 2008). Por último, a dilatação do átrio esquerdo faz com que este apareça como uma massa visível no centro da silhueta cardíaca, devido ao aumento da sua opacidade radiográfica (Sisson et al., 1999). A dilatação ventricular esquerda, que geralmente acompanha a dilatação do átrio correspondente, manifesta-se radiograficamente na projecção dorsoventral como um aumento e arredondamento da margem ventricular, que se situa entre as 2 e as 6 horas, utilizando de novo a analogia do relógio. Pode notar-se ainda um arredondamento e alargamento na conformação do ápex cardíaco, que pode também sofrer um desvio para a esquerda ou, mais frequentemente, para a direita (Poteet, 2008). É importante enfatizar que não é possível distinguir dilatação pura do VE de dilatação biventricular em radiografias torácicas de rotina (Sisson et al., 1999).

Figura 7. Radiografia torácica em projecção lateral direita (A) e dorsoventral (B) de um cão com dilatação atrial moderada (adaptado de Singh et al., 2012).



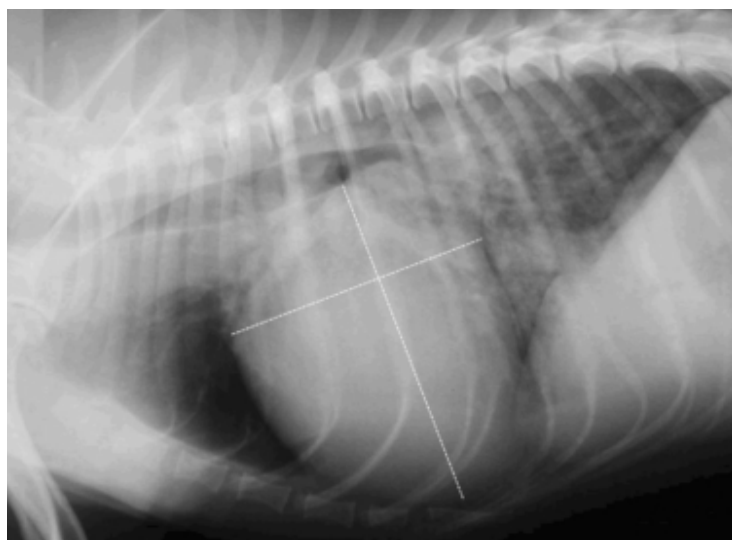
Legenda. A: Pode observar-se extensão do átrio esquerdo dorsal à carina (setas brancas), com elevação dorsal da traqueia que surge paralela às vertebrae torácicas. B: O átrio esquerdo dilatado aparece arredondado e com opacidade aumentada (setas brancas).

De forma a diminuir a subjectividade do método empírico, vários outros métodos de mensuração cardíaca foram propostos (Soares et al., 2004). Um dos métodos mais utilizados para avaliação objectiva das dimensões da silhueta cardíaca em radiografias torácicas é o “*Vertebral Heart Score*” (VHS), descrito pela primeira vez por Buchanan e Bücheler (1995).

Utilizando este método, os eixos longo e curto do coração são medidos numa vista lateral do tórax e posteriormente comparados com as vértebras torácicas (Guglielmini et al., 2009). O eixo longo deve ser medido começando no bordo ventral dos brônquios principais (bifurcação da traqueia, carina), até ao ápex cardíaco. O eixo curto é a maior distância medida perpendicularmente ao primeiro, começando na zona ventral à intersecção da sombra da veia cava caudal com a silhueta cardíaca em casos de dilatação atrial evidente. Começando no extremo cranial da 4ª vértebra torácica, os eixos são então medidos em direcção caudal, contabilizando o número de vértebras correspondentes, estimado ao décimo de vértebra. O comprimento em vértebras (v) dos dois eixos é adicionado para obter um único número que representa o tamanho do coração proporcionalmente ao tamanho do cão (Poteet, 2008). Este método é bastante útil para avaliar as dimensões cardíacas, especialmente quando se examina radiografias torácicas de cachorros, cães de raças braquicefálicas e cães obesos, pois estes animais costumam ter uma silhueta cardíaca relativamente larga e arredondada que muitas vezes conduz a falsos diagnósticos de cardiomegália em avaliações subjectivas (Lamb, Wikeley, Boswood & Pfeiffer, 2001). Embora o método VHS seja de fácil aplicação, mesmo para profissionais inexperientes, não permite identificar especificamente quais as câmaras cardíacas aumentadas, uma vez que o eixo curto inclui tanto câmaras direitas como esquerdas (Soares et al., 2004). O valor médio de VHS para o cão é de 9,7v, variando entre 8,5 a 10,5v, no entanto, deve ter-se algum cuidado na interpretação de valores superiores a este limite, dado que algumas raças têm conformações de esqueleto-peso corporal excessivamente desproporcionadas (Poteet, 2008). De forma a otimizar a utilização do método VHS, um estudo procurou estabelecer valores de referência para diferentes raças e calcular a precisão diagnóstica desses valores de VHS (consultar anexo IV) (Lamb et al., 2001). Uma das principais conclusões obtidas deste trabalho foi que o tipo de doença cardíaca influencia bastante a precisão de um diagnóstico baseado em medidas de VHS. Doenças que imponham uma sobrecarga de volume ao coração, tal como a DDCVM, provocam hipertrofia excêntrica como resposta compensatória e estão associadas a valores de VHS mais elevados por levarem a um aumento correspondente nas dimensões externas do coração. Já doenças que cursem com sobrecarga de pressão estão associadas a uma hipertrofia concêntrica, sem alterações marcadas das dimensões externas do coração, sendo o método VHS menos sensível para o seu diagnóstico (Lamb et al., 2001). Num estudo conduzido por Guglielmini et al (2009), verificou-se que os valores médios de VHS em cães com tosse de origem cardíaca ou mista eram significativamente superiores quando comparados aos de cães com tosse por motivos extra-cardíacos. Segundo este estudo, um valor de $VHS \leq 11,4$ tem uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 75% na exclusão de tosse de origem cardíaca (ver figura 8) (Guglielmini et al., 2009). Estas observações vieram de certo modo comprovar a conclusão

obtida anteriormente por Lamb et al (2001), segundo a qual para todas as raças incluídas no seu estudo, excepto os boxers, havia uma tendência para animais com doença cardíaca terem valores médios de VHS superiores aos de animais saudáveis da mesma raça (Lamb et al., 2001). Curiosamente, num trabalho mais recente, o método VHS identificou erroneamente cardiomegália em cães sem doença cardíaca clinicamente relevante à avaliação ecocardiográfica (Singh et al., 2012). Algumas das desvantagens ou possíveis causas de imprecisão para este método são a grande variação de conformação torácica entre as diferentes raças, a utilização de apenas uma projecção radiográfica, radiografias obtidas em momentos diferentes do ciclo respiratório, variações no eixo do coração, alterações na forma da caixa torácica causadas por doenças congénitas ou adquiridas e alterações intra ou extratorácicas que levem a mudanças nas proporções cardiotorácicas (Soares et al., 2004).

Figura 8. Radiografia torácica em projecção lateral direita de um cão com DDCVM e tosse de origem cardíaca (adaptado de Guglielmini et al., 2009).



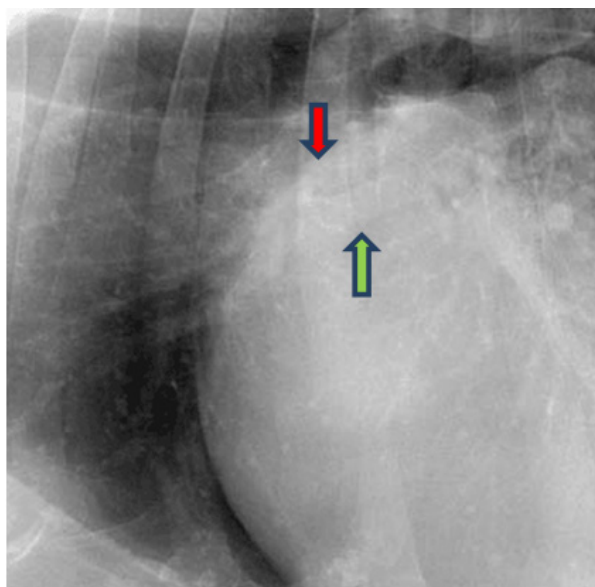
Legenda. As linhas a tracejado representam os eixos cardíacos traçados para medição de VHS. Repare-se na silhueta cardíaca aumentada (VHS=12,9) e no padrão misto (intersticial e alveolar) na região perihilar indicativo de edema pulmonar. As veias pulmonares também estão maiores do que as respectivas artérias, indicando congestão pulmonar.

As radiografias torácicas são também o indicador clínico mais sensível da hemodinâmica pulmonar. À medida que se desenvolve ICC esquerda, radiografias de boa qualidade permitem visualizar alterações precoces na vasculatura e interstício dos pulmões (Sisson et al., 1999). O achado radiográfico de distensão venosa pulmonar reflecte o aumento da pressão venosa pulmonar e sugere a presença de congestão pulmonar, que pode preceder o desenvolvimento de edema pulmonar (Abbott, 2008). A observação de ingurgitamento e

distensão das veias pulmonares, que se identificam na projecção dorsoventral como as estruturas mais axiais da vasculatura caudal, especialmente na região hilar quando estas entram no átrio esquerdo, é muito sugestiva de congestão pulmonar. Numa projecção latero-lateral, as veias lobares craniais cursam ventralmente às artérias correspondentes e quando congestionadas também apresentam um diâmetro superior às últimas (ver figura 9) (Poteet, 2008). A distensão venosa não é, no entanto, um achado consistente mesmo em cães com edema pulmonar. Em alguns casos o delineamento das veias distendidas torna-se indistinto à medida que o edema intersticial obscurece parcialmente os vasos pulmonares (Häggström et al., 2005). Os pulmões devem também ser avaliados para a presença de edema pulmonar. Por definição, cães com RM que estejam em insuficiência cardíaca têm edema pulmonar (Kittleson, 1998). O edema pulmonar cardiogénico nos cães manifesta-se tipicamente nas regiões pulmonares perivasculares hilar e caudodorsal, normalmente com uma distribuição simétrica nos lobos pulmonares caudais. Normalmente um padrão intersticial não estruturado reflecte um estado inicial de envolvimento pulmonar durante a ICC (Diana et al., 2009). O edema pulmonar intersticial caracteriza-se por um aumento difuso da radiopacidade dos campos pulmonares e por perda de distinção das margens das artérias e veias pulmonares devido a edema perivascular. Em alguns doentes há acumulação de fluido à volta dos brônquios principais, produzindo marcas peribronquiais proeminentes (Poteet, 2008). O edema pulmonar alveolar representa um estado mais avançado de insuficiência cardíaca do que o edema intersticial e costuma detectar-se primariamente na região peri-hilar e na zona dorsal dos lobos pulmonares caudais, sendo por vezes mais proeminente no lado direito (Häggström et al., 2005). De facto, um estudo recente que avaliou cães com edema pulmonar cardiogénico (n=61) quanto à localização preferencial deste, constatou que em 18% dos casos o aumento de opacidade pulmonar era difuso, enquanto em 11,5% era peri-hilar e em 70,5% era focal. Destes animais, 65,6% tinham uma distribuição radiográfica simétrica de edema pulmonar, enquanto 27,9% tinham envolvimento assimétrico do lobo pulmonar caudal direito e apenas 4,9% do lobo caudal esquerdo. Uma constatação curiosa prendeu-se com o facto de uma distribuição radiográfica simétrica de aumento de opacidade pulmonar estar associada com um jacto de RM central, enquanto uma distribuição assimétrica estava normalmente associada a um jacto de RM excêntrico (Diana et al., 2009). O edema pulmonar alveolar caracteriza-se por ausência do contraste normal de ar nos pulmões, sendo o ar substituído por líquido de edema alveolar. Os brônquios por outro lado não estão preenchidos por fluido e podem aparecer como broncogramas de ar radiolucentes. Um aspecto alternativo para o edema pulmonar agudo é um padrão finamente pontilhado ou nodular fino, que consiste em alveologramas de ar. Isto é causado pelo contraste que se cria entre grupos de alvéolos preenchidos por líquido (opacos) e outros preenchidos por ar (lucentes) (Lord & Suter, 1999). Deve ressaltar-se que a presença e

gravidade de edema pulmonar não se correlacionam necessariamente com o grau de cardiomegalia. Uma RM aguda e grave, como ocorre por exemplo em casos de ruptura de CT, pode causar edema grave na presença de dilatação atrial esquerda ligeira, pelo contrário, uma RM de progressão lenta pode provocar dilatação atrial massiva sem evidência de ICC (Ware, 2009a).

Figura 9. Distensão selectiva da veia pulmonar lobar cranial direita devido a hipertensão venosa pulmonar secundária a DDCVM (adaptado de Thrall, 2006).



Legenda. A seta verde indica a veia pulmonar lobar cranial direita ingurgitada, a seta vermelha aponta para a artéria correspondente.

3.7.3. Electrocardiografia

A electrocardiografia, apesar de ser o teste diagnóstico mais útil para detectar e caracterizar arritmias, não permite obter um diagnóstico definitivo de DDCVM, RM ou ICC (Häggström, 2010). Para além da avaliação do ritmo cardíaco, a electrocardiografia pode fornecer evidências indirectas de dilatação de câmaras cardíacas, sendo no entanto um método bastante insensível quando comparado com a radiografia torácica ou a ecocardiografia (Abbott, 2008). De facto, os electrocardiogramas (ECG) de doentes com DDCVM estão frequentemente normais, mesmo quando há cardiomegalia demonstrada por radiografias ou ecocardiografia. No entanto, o ECG talvez possa apresentar maior valor quando se obtêm traçados sequenciais de um mesmo animal (Sisson et al., 1999). A dilatação atrial esquerda pode resultar em ondas P amplas (> 0,04 segundos) e por vezes com um entalhe proeminente; esta anomalia, no entanto, pode apenas ser detectada em tão pouco como 40% dos doentes com dilatação atrial esquerda moderada a grave, não se detectando normalmente quando a dilatação é ligeira (Kittleson,

1998). O prolongamento do complexo QRS ($> 0,06$ segundos) ou um aumento na amplitude da onda R nas derivações II, III e AVF (> 3.0 mV) é sugestivo de dilatação ventricular esquerda (Sisson et al., 1999). O electrocardiograma, contudo, provavelmente detecta menos de 50% dos casos de dilatação ventricular significativa secundária a RM (Kittleson, 1998). Constata-se assim que a maioria das anomalias associadas a DDCVM são o resultado de acentuações do ECG normal, e mesmo o eixo eléctrico médio costuma manter-se dentro de limites normais ao longo da progressão da doença (Häggström et al., 2005). As arritmias mais frequentemente associadas a DDCVM, como foi referido anteriormente, tomam a forma de taquiarritmias supraventriculares que reflectem a distensão atrial. Extra-sístoles supraventriculares e taquicardias atriais paroxísticas são relativamente comuns em doentes com DDCVM (Abbott, 2008). Fibrilação atrial, dissociação atrioventricular, extra-sístoles ventriculares e taquicardias ventriculares são menos comuns e ocorrem principalmente em casos de doença avançada, indicando assim um pior prognóstico (Häggström et al., 2005). Podem ainda ocorrer alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T que reflectem a presença de hipertrofia, hipoxia, efeitos de drogas e alterações electrolíticas (Sisson et al., 1999).

3.7.4. Ecocardiografia

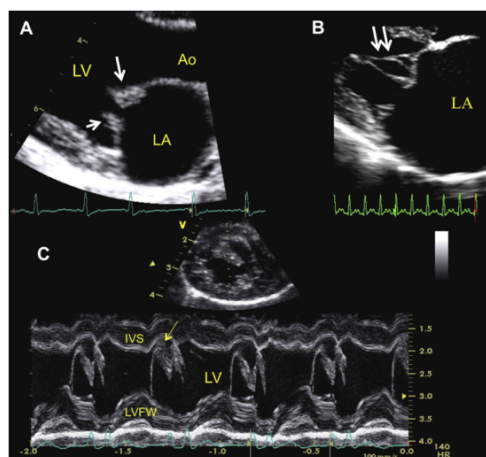
O exame ecocardiográfico transtorácico é actualmente considerado como o método de diagnóstico não invasivo de eleição para a detecção precoce de lesões na VM, avaliação da gravidade de RM, e finalmente, determinação do seu impacto no processo de remodelação cardíaca, função do miocárdio, pressões de enchimento do VE e pressão arterial pulmonar (Chetboul & Tissier, 2012). No entanto, apesar da sua utilidade no diagnóstico e subsequente monitorização de doentes com DDCVM, a ecocardiografia não permite diagnosticar a presença de ICC (Häggström et al., 2005). Consultar o anexo V para um resumo da avaliação ecocardiográfica do cão com RM e o anexo VII para um resumo de alguns factores de variabilidade ecocardiográfica.

3.7.4.1. Identificação de lesões valvulares

A vista paraesternal direita com uma imagem em eixo longo de 4 câmaras é excelente para observar a VM e pesquisar possíveis lesões na mesma. A identificação ecocardiográfica das lesões existentes na VM depende do ganho e da profundidade, que por sua vez são definições dependentes do transdutor, pelo que pode ser melhor comparar os folhetos da válvula com outras estruturas que estejam a uma profundidade aproximada (Boon, 2011a). As primeiras alterações valvulares macroscópicas que podem ser identificadas em ecocardiografia bidimensional ou em modo-M são nódulos pequenos e regulares nas pontas das cúspides e CT espessadas (ver figura 10). Estas deformações nodulares são geralmente maiores no folheto

anterior e tornam-se mais espessas e irregulares com a progressão da doença (Chetboul & Tissier, 2012). Deve destacar-se que as lesões valvulares observadas em casos de endocardite bacteriana podem parecer idênticas às presentes na DDCVM, pelo que a distinção entre estas duas doenças muitas vezes não pode ser feita baseada num exame ecocardiográfico. Contudo, as lesões de endocardite bacteriana podem ser solitárias, mais ecogénicas e podem oscilar (Kittleson, 1998). Além do mais, como resultado da inserção de múltiplas CT na extremidade e superfície ventricular das cúspides mitrais, por vezes pode ser difícil distinguir lesões de espessamento das ditas inserções de CT, especialmente quando as alterações na VM são ligeiras (Kíbar, Toker & Öztürk, 2005). As alterações dos folhetos, como referido, são um processo contínuo que leva a que estes eventualmente adoptem o aspecto de “tacos de baseball”, devido ao espessamento mais pronunciado nas extremidades livres. Contudo, é importante observar sempre a totalidade da válvula pois as lesões muitas vezes estão distribuídas de forma desigual (Häggström et al., 2005). O movimento da VM espessada em modo-M é definido por linhas irregulares e emaranhadas e, apesar de não ser comum, pode também haver um movimento de vibração sistólico da válvula quando o jacto regurgitante a atravessa. No entanto, quando as lesões são extensas, a espessura da VM na imagem mascara o dito movimento de vibração (Boon, 2011a).

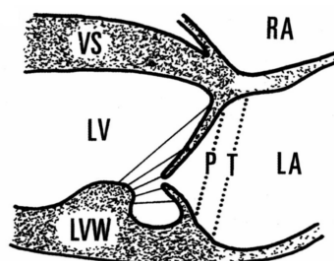
Figura 10. Ecocardiografias obtidas de 3 cães com DDCVM (A e B, vista bidimensional paraesternal direita de 5 e 4 câmaras respectivamente; C, modo-M gravado ao nível da válvula mitral) (adaptado de Chetboul & Tissier, 2012).



Legenda. A – as setas indicam lesões nodulares nas extremidades dos folhetos, a lesão é maior no folheto anterior; B – pode-se observar espessamento das cordas tendíneas, como indicado pelas duplas setas; C – A seta amarela aponta para um folheto anterior da válvula mitral espessado e irregular. Ao: Aorta; LV: Ventrículo Esquerdo; LA: Átrio Esquerdo; IVS: Septo Interventricular; LVFW: Parede Livre do Ventrículo Esquerdo.

Um aplanamento sistólico anômalo de um ou ambos os folhetos valvulares e posteriormente PVM são achados ecocardiográficos igualmente comuns (Chetboul & Tissier, 2012). O *annulus* mitral pode ser identificado de duas formas, ou traçando uma linha da base da válvula aórtica até ao ponto de inserção do folheto posterior da VM na vista paraesternal direita com imagem em eixo longo do tracto de saída do VE, ou por uma linha que une os pontos de inserção de ambos os folhetos mitrais na vista de 4 câmaras. Em qualquer dos casos, considera-se haver PVM quando um ou ambos os folhetos se estendem na direcção do átrio esquerdo para além dessa linha durante a sístole (ver figuras 11 e 12) (Boon, 2011a). Durante a fase isovolumétrica da sístole, a condição do VE é coincidente com o momento imediatamente anterior ao início da fase de ejeção, dando assim a sensação que o movimento cardíaco faz uma pausa. Assim, nesse momento, é possível identificar claramente as cúspides e o *annulus* mitral (Kíbar, Toker & Öztürk, 2005). Diversos estudos, como os conduzidos por Pedersen et al (1999), Olsen, Pedersen e Martinussen (2003) e Terzo et al (2009) encontraram uma correlação significativa entre o grau de PVM e a gravidade de RM, bem como um valor preditivo significativo entre este achado e o grau de progressão da doença, avaliado pelo aumento do diâmetro do átrio esquerdo e do diâmetro interno do ventrículo esquerdo no final da diástole (LVEDD).

Figura 11. Ilustração do critério utilizado para identificar prolapso da válvula mitral em cães através da vista paraesternal direita com uma imagem em eixo longo de 4 câmaras (adaptado de Pedersen et al., 1999).

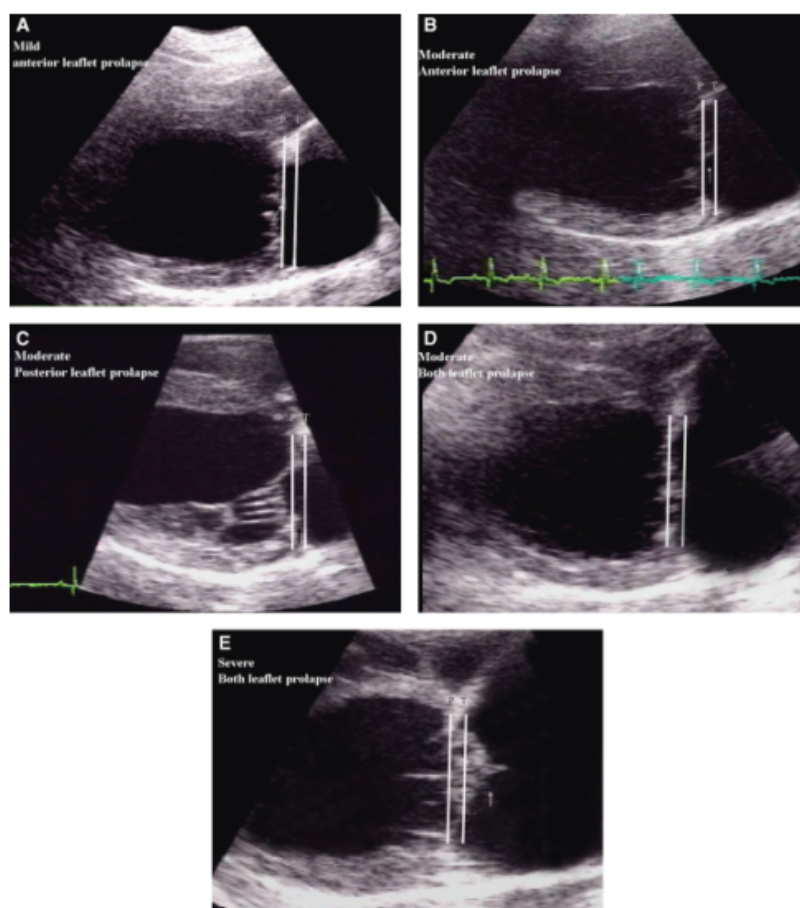


Legenda. A linha P, traçada entre os pontos de inserção de ambos os folhetos, marca o limite entre ausência de prolapso e prolapso ligeiro. A linha T, traçada a partir da zona média da área ecogénica, frequentemente elíptica, na parte inferior do septo atrial, até à junção atrioventricular, estabelece a fronteira entre prolapso ligeiro e prolapso grave. RA: átrio direito; LA: átrio esquerdo; VS: septo interventricular; LV: ventrículo esquerdo; LVW: parede livre do ventrículo esquerdo.

A ruptura de uma ou mais CT, resultando numa cúspide ondulante, pode ser diagnosticada em imagens ecocardiográficas quando a ponta dessa cúspide está dirigida para o átrio esquerdo durante a sístole. Durante a diástole, por vezes a cúspide pode ser vista dobrada sobre si mesma no trato de saída do VE (Boon, 2011a). A ecocardiografia em 2 dimensões (2-D) tem

sido descrita como superior ao modo-M na identificação de cúspides ondulantes associadas a ruptura de CT. Um estudo que avaliou 706 cães com DDCVM diagnosticou ruptura de CT em 114 (16,1%), sendo que a maioria destes (106/114, 93%) tinham uma RM grave quando avaliada por Doppler de cor. Esse mesmo estudo preconiza o exame rotineiro em 2-D das cúspides mitrais em câmara-lenta para permitir a detecção sistemática de ruptura de CT (Serres et al., 2007a). Está também referida a observação ecocardiográfica de ruptura de MP tanto em modo-M, onde se pode ver uma massa anômala a movimentar-se dentro do VE, como em imagens em 2-D, que permitem uma visualização clara do músculo rasgado e dos seus movimentos no interior da câmara cardíaca (Boon, 2011a).

Figura 12. Imagens ecocardiográficas de prolapso da válvula mitral em vista paraesternal direita com uma imagem em eixo longo de 4 câmaras (adaptado de Terzo et al., 2009).



Legenda. (A) - Prolapso ligeiro da válvula mitral, avaliado por protrusão do folheto anterior para a linha P. (B, C, D) – Prolapso moderado da válvula mitral por protusão de um ou ambos os folhetos para o espaço entre as linhas P e T. Em (C), reparar também no espessamento das cordas tendíneas. (E) – Prolapso grave da válvula mitral por protrusão de ambos os folhetos para além da linha T.

3.7.4.2. Determinação da Gravidade de Regurgitação Mitral

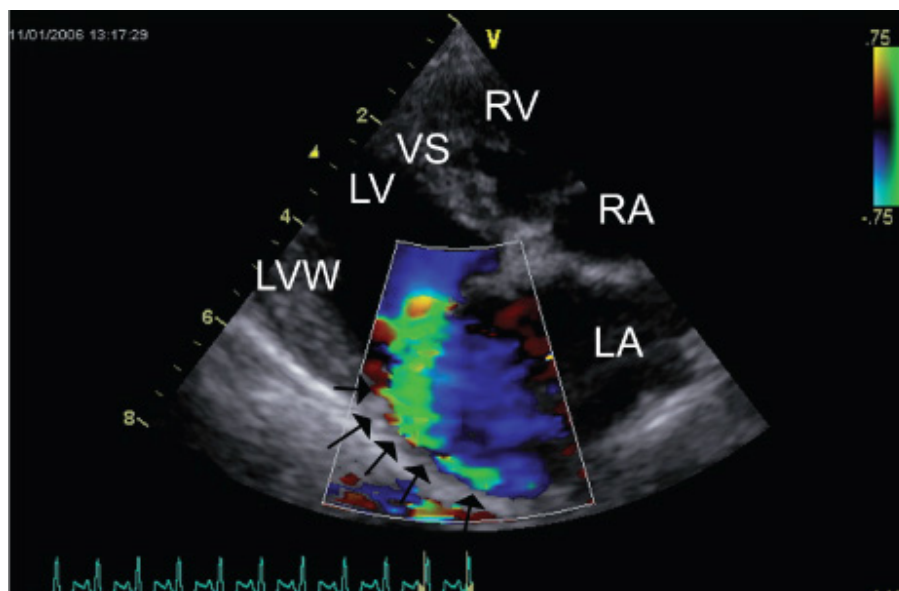
A avaliação da gravidade de RM é de importância crítica em cães com DDCVM, dado que a RM reflecte directamente a consequência hemodinâmica primária da aposição incompleta das cúspides mitrais durante a sístole (Chetboul & Tissier, 2012). A gravidade de RM é um dos principais determinantes da progressão natural da doença, de facto, o agravamento da regurgitação conduz a várias complicações tais como dilatação de câmaras cardíacas e ICC esquerda. Uma combinação de ecocardiografia 2-D e Doppler é considerada o método de escolha para detecção e avaliação não invasiva de regurgitação valvular, permitindo avaliar a estrutura valvular e o impacto da sobrecarga de volume nas câmaras cardíacas, e fornecendo informações directas no que respeita à disfunção valvular (Gouni et al., 2007).

3.7.4.2.1. Semi-quantificação

A incompetência valvular pode ser avaliada directamente recorrendo à ecocardiografia Doppler. O modo de Doppler de cor permite a visualização directa do jacto de regurgitação (origem, largura, orientação espacial e extensão na câmara que o recebe) e avaliar a maior proporção entre a área do sinal do jacto regurgitante (ARJ) e a área do átrio esquerdo (LAA), permitindo assim uma avaliação da gravidade de RM (Gouni et al., 2007). Este último método, conhecido por rácio ou proporção ARJ/LAA, foi validado pela primeira vez em Medicina Veterinária por Muzzi et al (2003), tendo os autores concluído que as maiores áreas de jacto regurgitante se obtêm com o transdutor numa orientação o mais paralela possível ao jacto de RM, recomendando assim a vista apical de 4 câmaras para a sua obtenção (Muzzi et al., 2003). Segundo este método, a RM é considerada ligeira se o rácio ARJ/LAA for <20-30%, moderada se for ≥20-30% mas ≤70%, ou grave se for >70%. As principais vantagens desta técnica são a rapidez e facilidade de aquisição de dados e a sua boa repetibilidade e reprodutibilidade no cão acordado, quando efectuada por um observador experiente. No entanto, esta técnica apenas permite semi-quantificar a RM pois não determina o volume de fluxo regurgitante, para além disso pode também ser influenciada por diversos factores incluindo a pressão arterial sistémica, a pressão no átrio esquerdo, a orientação espacial do jacto (jactos excêntricos que colidem com a parede atrial podem parecer mais pequenos que jactos orientados centralmente com importância hemodinâmica semelhante), frequência de repetição de vibrações, e definições de ganho (Chetboul & Tissier, 2012). Ao fenómeno que ocorre quando um jacto regurgitante é amortecido pela parede atrial, mascarando a dimensão real da turbulência que provocaria no Doppler de cor, dá-se o nome de “efeito Coanda” (ver figura 13) (Boon, 2011a). Uma outra limitação do rácio ARJ/LAA é que, nas várias classes de insuficiência cardíaca, uma grande percentagem de cães apresenta jactos de regurgitação que ocupam a totalidade do átrio esquerdo no Doppler de cor, ou seja, atingem o máximo (100%) da escala deste método, o que

impossibilita uma discriminação precisa entre animais com RM significativa (Chetboul & Tissier, 2012).

Figura 13. Vista paraesternal direita com imagem em eixo longo de 4 câmaras e avaliação do jacto de regurgitação mitral por Doppler de cor (adaptado de Boon, 2011a).



Legenda: Este fino jacto de RM é difícil de avaliar devido ao efeito Coanda (setas pretas). RV: ventrículo direito; RA: átrio direito; LA: átrio esquerdo; LVW: parede livre do ventrículo esquerdo; LV: ventrículo esquerdo; VS: septo interventricular.

3.7.4.2.2. Quantificação

O método PISA (Proximal Isovelocity Surface Area), também conhecido como método do fluxo de convergência proximal, é uma técnica Doppler utilizada de forma rotineira para quantificar a regurgitação valvular (Gouni et al., 2007). A sua principal vantagem consiste numa discriminação mais fiel da gravidade de RM, quando comparado com o método semi-quantitativo descrito anteriormente, providenciando uma medida da taxa de fluxo através do orifício de regurgitação, calculando o volume regurgitante e determinando a fracção regurgitante. A fracção regurgitante (FR%) consiste na percentagem do volume de ejeção do VE que se escapa para o AE, e obtém-se dividindo o volume regurgitante pela totalidade do volume de ejeção do VE, que por sua vez corresponde à diferença entre o volume de sangue no VE no final da diástole e no final da sístole (Kittleson, 1998). Normalmente, a insuficiência mitral é considerada moderada para valores de FR% superiores a 30-50% e grave quando esses valores são superiores a 75% (Chetboul & Tissier, 2012). O método PISA baseia-se no princípio de continuidade hidrodinâmica, o qual determina que à medida que o sangue se aproxima de um orifício de regurgitação plano, a sua velocidade aumenta para formar

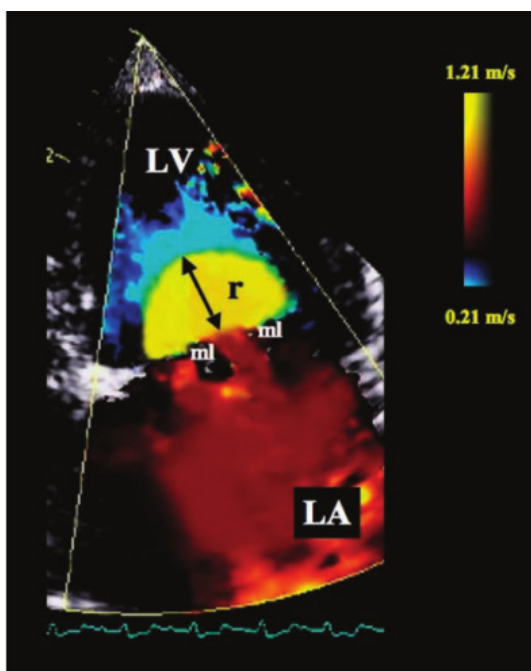
superfícies hemisféricas concêntricas de velocidade crescente e área de superfície decrescente (Gouni et al., 2007). Assim, a uma distância específica, ou raio (r), do orifício regurgitante, forma-se uma superfície hemisférica de fluxo constante que pode ser visualizada como artefacto de “aliasing” no Doppler de cor, por exceder o limite de Nyquist (ver figura 14) (Paiva, Garcia-Guasch, Manubens & Montoya-Alonso, 2011). Para se gravar e medir esse hemisfério, o jacto de regurgitação mitral deve ser identificado numa vista apical esquerda de 4 câmaras, e o limite de Nyquist definido entre os 50 e 70 cm/segundo (Boon, 2011a). Ao medir o valor de r (cm), a área (cm^2) do hemisfério pode ser calculada ($2\pi r^2$) e como todo o sangue que atravessa esta superfície tem a mesma velocidade (cm/s), o produto da área e da velocidade (V_{al}) vai determinar o volume por segundo, ou a taxa de fluxo instantâneo (cm^3/s). O passo final nesta metodologia consiste em determinar a área efectiva do orifício de regurgitação (EROA) (cm^2), a qual se obtém dividindo a taxa de fluxo instantâneo pelo pico de velocidade da RM (V) (cm/s) medido por Doppler espectral contínuo. Adicionalmente, o volume regurgitante (VR) (cm^3) pode ser calculado multiplicando o EROA obtido (cm^2) pela integral tempo-velocidade (VTI) (cm) da RM medida por Doppler espectral (Paiva et al., 2011). Para se determinar a FR%, é necessário calcular primeiro o volume sanguíneo ejectado através da aorta (ASV) (cm^3) o que se consegue medindo o diâmetro interno da aorta na mesma vista apical esquerda de 4 câmaras, para calcular a sua área interna em corte transversal (πr^2), multiplicando de seguida o valor obtido pela VTI (cm) (Kittleson & Brown, 2003).

$$\begin{aligned}\text{Taxa de fluxo instantâneo (cm}^3/\text{s)} &= (2\pi r^2) \times V_{al} \\ \text{EROA (cm}^2\text{)} &= \text{Taxa de fluxo instantâneo (cm}^3/\text{s)} / V \text{ (cm/s)} \\ \text{VR (cm}^3\text{)} &= \text{EROA (cm}^2\text{)} \times \text{VTI (cm)} \\ \text{FR (\%)} &= \text{VR (cm}^3\text{)} / \text{VR (cm}^3\text{)} + \text{ASV (cm}^3\text{)}\end{aligned}$$

Uma limitação importante deste método reside no facto de, para calcular o EROA, se ter que assumir que o raio do hemisfério à velocidade de “aliasing” não se altera durante a sístole. Contudo, o raio do hemisfério pode variar durante a sístole e assim o raio medido pode ser diferente no momento do pico de velocidade do jacto de RM. Consequentemente, isto pode afectar dramaticamente o cálculo do EROA e do volume de RM, especialmente em animais com PVM. A natureza desta variabilidade no raio do PISA é devida ao facto de o prolapso não ser constante durante a globalidade da sístole, sendo o começo tardio do PVM que aumenta o EROA e o raio do PISA. Este aspecto pode induzir um erro considerável na quantificação da RM por esta metodologia (Paiva et al., 2011). Também não existem dúvidas de que o próprio formato do orifício de regurgitação altera a forma do hemisfério e condiciona a precisão da técnica. Como o tamanho do hemisfério muda ao longo da sístole, tomar apenas uma medição

para representar a totalidade do intervalo sistólico compromete a validade do método. Mais ainda, como o ângulo entre o feixe dos ultra-sons Doppler e as margens do hemisfério muda do topo da esfera para os seus lados, a precisão fica também comprometida (Kittleson & Brown, 2003). Outra consideração importante a tecer em relação a este método é que requer um hemisfério elíptico e um alinhamento excelente com um jacto de regurgitação central. Um mau alinhamento ou um jacto excêntrico levam a que a velocidade do fluxo seja subestimada e que a área do orifício seja sobrestimada (Boon, 2011a). Apesar de todas estas limitações, um estudo demonstrou que utilizando exclusivamente jactos direccionados centralmente este método apresenta um coeficiente de variação diário de apenas 8% e de 11% entre dias, concluindo que a sua utilização conjuntamente com outras variáveis ecocardiográficas pode ser útil em estudos longitudinais de cães com DDCVM (Gouni et al., 2007).

Figura 14. Imagem de Doppler de cor (com traçado ECG contínuo) da vista apical esquerda de 4 câmaras ilustrando o hemisfério da região de convergência de fluxo proximal à VM num cão com DDCVM (adaptado de Gouni et al., 2007).



Legenda. O primeiro limite de aliasing para o fluxo em direcção à VM define o PISA com uma velocidade de fluxo (ou velocidade de aliasing) de 0,21 m/s. O raio (r) do hemisfério PISA foi medido do orifício de regurgitação à fronteira de aliasing azul-amarelo. LV: ventrículo esquerdo; LA: átrio esquerdo; ml: folhetos da VM.

3.7.4.3. Remodelação do Coração Esquerdo, Disfunção do Miocárdio e Alterações Hemodinâmicas

3.7.4.3.1. Sobrecarga do Átrio Esquerdo

Uma RM crónica e hemodinamicamente significativa traduz-se numa sobrecarga de volume, caracterizada primariamente por dilatação do átrio esquerdo (Chetboul & Tissier, 2012). O grau de dilatação do átrio esquerdo é frequentemente utilizado para indicar a fase de insuficiência cardíaca baseada nos critérios da New York Heart Association (NYHA) (consultar anexo XIII). Por outro lado, a observação de animais com insuficiência cardíaca significativa, mas sem uma dilatação concorrente de câmaras cardíacas, é sugestiva de um processo agudo e ruptura de CT (Boon, 2011a).

Apesar de se poder examinar o átrio esquerdo através de uma vista paraesternal direita em eixo longo e uma vista apical esquerda de 4 câmaras, a melhor vista é a paraesternal direita em eixo curto com a raiz da aorta, o corpo do átrio esquerdo e aurícula esquerda visíveis. A vista atrás mencionada é extremamente útil porque se pode comparar o diâmetro do átrio esquerdo com o tamanho da raiz da aorta, o qual é relativamente constante entre cães do mesmo porte (Häggström et al., 2005). Para além da comparação do tamanho do átrio esquerdo com o tamanho da aorta, estão descritas técnicas de avaliação do tamanho atrial por correlação entre o seu diâmetro e o peso corporal ou a superfície corporal do animal. Contudo, um método independente do peso corporal fornece uma medida mais consistente do tamanho do átrio esquerdo para cada indivíduo, pois o diâmetro aórtico num cão adulto deverá mudar menos ao longo do tempo do que o peso corporal.

Apesar de se poder calcular o rácio átrio esquerdo/aorta (LA:Ao) tanto em modo-M como em 2-D, as limitações inerentes às medições em modo-M, como sejam a dificuldade em observar fidedignamente o diâmetro máximo da aorta e possivelmente intersectar a aurícula esquerda com o cursor em vez do corpo do átrio, fizeram esta opção cair em desuso (Rishniw & Erb, 2000). Segundo aquele que ficou conhecido como o “Método Helvético”, para se calcular o rácio LA:Ao mede-se o diâmetro da raiz da aorta traçando uma linha que se estende do ponto médio da curvatura convexa da parede do seio aórtico direito até ao ponto onde a parede aórtica e as cúspides não-coronária e coronária esquerda da válvula aórtica se unem. O átrio esquerdo mede-se a partir deste último ponto, estendendo a linha com que se mediu o diâmetro interno da aorta até à interface sangue-tecido da parede do átrio esquerdo. Por fim divide-se o segundo valor pelo primeiro para obter um índice (ver figura 15). Estas medições fazem-se no início da diástole ventricular, utilizando a primeira imagem (frame) após a ejeção aórtica quando a válvula aórtica está encerrada, assemelhando-se as suas cúspides a um trevo, e quando o átrio

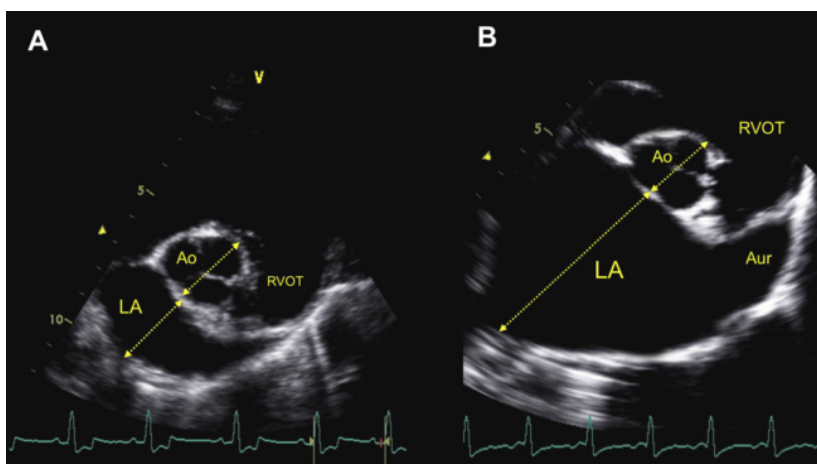
esquerdo assume uma forma semelhante à de uma lágrima (Hansson, Häggström, Kvarf & Lord, 2002).

Num estudo realizado anteriormente numa população de 36 cães de diversas raças e cardiologicamente normais, o rácio átrio esquerdo/aorta foi medido de uma forma semelhante, obtendo-se uma média e mediana de 1,3, com o valor mínimo a ser de 0,86 e o máximo de 1,59 (Rishniw & Erb, 2000). Já os resultados obtidos por Hansson et al (2002) no seu estudo que incluiu 166 animais todos da raça CKCS, 56 saudáveis e 110 com RM, apontam para um valor médio de 1,03, num intervalo entre 0,84 e 1,27 para animais normais, aumentando esse valor para 1,61 em animais com RM, tendo estes últimos apresentado como valor mínimo 0,95 e 3,17 como máximo. Estas diferenças podem ser explicadas pelas diferenças nos métodos de medição e por um dos estudos apresentar cães de uma só raça, com um peso médio de 8,7Kg, enquanto a maioria dos cães no outro estudo apresentavam pesos compreendidos entre os 10 e os 40Kg (Hansson et al., 2002).

É importante reparar que existe alguma variabilidade nas medições obtidas para o mesmo cão entre batimentos cardíacos; por isso, devem fazer-se 3 medições individuais em 3 batimentos cardíacos consecutivos e posteriormente calcular a média dos valores obtidos (Rishniw & Erb, 2000). Estes métodos apresentam no entanto diversas limitações, sendo frequente subestimarem o tamanho do átrio esquerdo, especialmente quando este está aumentado (Tidholm, Westling, Höglund, Ljungvall & Häggström, 2010). Assim, à medida que a gravidade de RM aumenta, este rácio pode não reflectir com precisão o aumento do tamanho atrial, por outro lado, a raiz da aorta pode diminuir quando há um decréscimo do fluxo sanguíneo ejectado. Esta diminuição da raiz da aorta também se verifica em situações que cursam com baixo volume de sangue circulante (Boon, 2011a). A dificuldade por vezes encontrada em cães normais, quando uma veia pulmonar entra no átrio esquerdo na zona onde se faz a medição, dificultando assim a correcta visualização da parede atrial, pode ser contornada fazendo uma extrapolação do limite da parede atrial ou fazendo a medição num ponto imediatamente lateral ou medial ao vaso em questão (Hansson et al., 2002).

Recentemente, Le Bobinnec (2010), propôs uma adaptação deste método utilizando a mesma abordagem ecocardiográfica de eixo curto, com critérios bastante semelhantes para a medição da aorta, mas medindo o átrio esquerdo numa vista mais cranial (supra-aórtica) em vez da tradicional imagem trans-aórtica. Este novo método pretende ultrapassar o desrespeito pela anatomia do átrio esquerdo dilatado que os anteriores apresentavam.

Figura 15. Imagens ecocardiográficas obtidas na vista paraesternal direita trans-aórtica, ao nível da válvula aórtica, de dois cães com DDCVM (adaptado de Chetboul & Tissier, 2012).

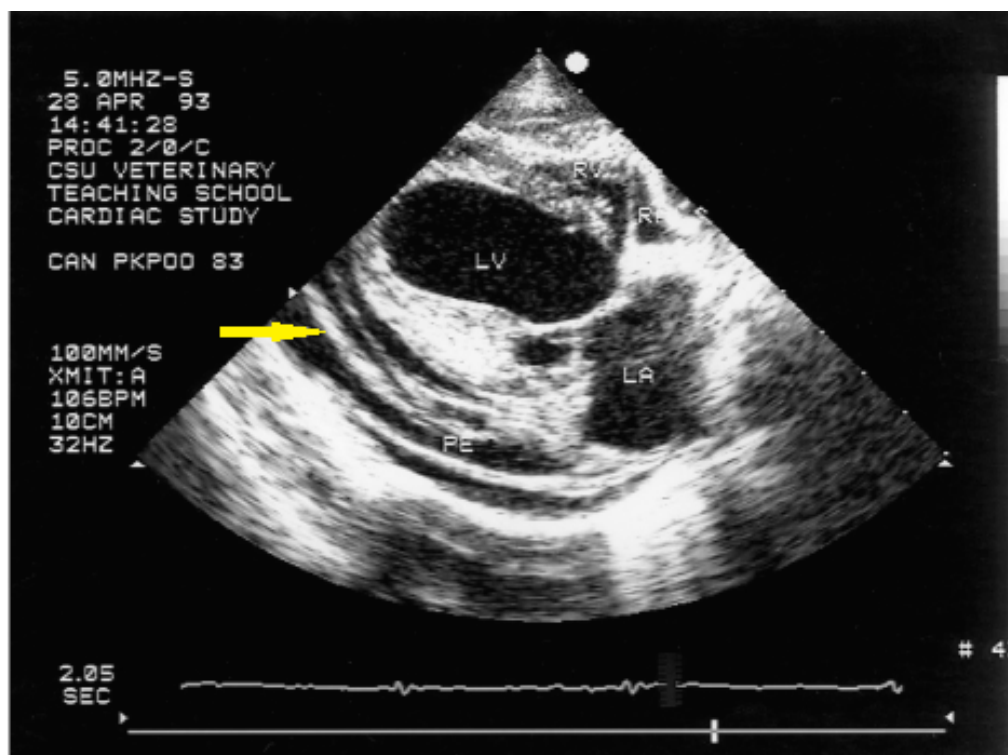


Legenda. A imagem (A) pertence a um cão com DDCVM na classe IA, segundo a escala de classificação ISACHC³. Como se pode observar ainda não há dilatação atrial e o rácio LA:Ao é de 1. A imagem (B) pertence a um animal na classe III de DDCVM, podendo-se observar uma dilatação atrial marcada, que corresponde a um rácio LA:Ao de 2,86. Ao: aorta; Aur: aurícula esquerda; LA: átrio esquerdo; RVOT: tracto de saída do ventrículo direito.

Uma dilatação grave do átrio esquerdo com pressões intra-atriais elevadas concorrentes em cães com DDCVM pode ocasionalmente levar a rupturas da parede do átrio (Boon, 2011a). Para além da ruptura da parede caudal do átrio esquerdo, que não sendo comum está bem descrita, podem também ocorrer defeitos do septo atrial adquiridos. Alguns factores específicos desempenham um papel nas rupturas do septo atrial, como a fragilidade anatómica da porção fina e ligeiramente translúcida da *fossa ovalis*, que pode explicar o facto de a maioria das rupturas do septo ocorrerem na sua proximidade. Em contraste com as consequências negativas da ruptura da parede caudal do átrio, uma ruptura no seu septo pode oferecer vantagens hemodinâmicas a cães com pressões atriais esquerdas elevadas, oferecendo uma alternativa de baixa pressão para o sangue fluir, com o shunt esquerda-direita (Peddle & Buchanan, 2010). No entanto, no caso de um shunt esquerda-direita considerável, pode também contribuir para uma sobrecarga de volume direita, elevação da pressão venosa sistémica e ICC direita (Chetboul & Tissier, 2012) Quando a ruptura ocorre na parede lateral do átrio ou no apêndice auricular leva a acumulação de sangue no saco pericárdico. O achado ecocardiográfico de um trombo no interior do saco pericárdico confirma o diagnóstico de ruptura da parede lateral do átrio esquerdo, pois as efusões pericárdicas secundárias a neoplasia, pericardite ou insuficiência cardíaca não tendem a formar coágulos (figura 16) (Boon, 2011a).

³ Escala de classificação funcional de insuficiência cardíaca desenvolvida pelo International Small Animal Cardiac Health Council, disponível no anexo XIII

Figura 16. Vista paraesternal direita de 4 câmaras ilustrativa de ruptura do átrio esquerdo (adaptado de Boon, 2011a).



Legenda. Trombos no interior do saco pericárdico aparecem como longos filamentos laminares (seta amarela). LA: átrio esquerdo; LV: ventrículo esquerdo; RA: átrio direito; RV: ventrículo direito; PE: efusão pericárdica.

3.7.4.3.2. Remodelação do Ventrículo Esquerdo

À medida que a RM aumenta, a consequente sobrecarga de volume resulta num aumento da dimensão do VE no final da diástole. Esta hipertrofia excêntrica do VE, que reflecte uma pré-carga marcadamente aumentada, pode por sua vez agravar a RM por dilatação do *annulus* e mau alinhamento dos MP (Chetboul & Tissier, 2012).

Um estudo demonstrou, através de ecocardiografia convencional, que a progressão da DDCVM também está associada a uma alteração do formato do VE caracterizada por um aumento na sua esfericidade (Serres et al., 2008). Mais recentemente, através de ecocardiografia tridimensional em tempo real, foi comprovado haver um aumento do comprimento do eixo longo e do índice de esfericidade do VE associado ao aumento de gravidade da doença. Estes dados indicam que a conformação do VE se altera de elíptica para mais globosa em resposta à sobrecarga de volume crónica. Os segmentos apical e basal são os que mais contribuem para este aumento de esfericidade (Ljungvall, Höglund, Carnabuci, Tidholm & Häggström, 2011).

3.7.4.3.3. Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo

Outra complicação potencial da DDCVM é a disfunção sistólica do VE, contudo, a detecção de disfunção sistólica associada a RM permanece um desafio em Medicina Veterinária (Chetboul & Tissier, 2012). Nas fases iniciais da doença a função sistólica do miocárdio mantém-se relativamente bem preservada dado que a ejeção de sangue a baixa pressão para o AE requer pouco trabalho pelo VE, quando comparada com outras formas de doença cardíaca (Häggström et al., 2004). Contudo, devido à sobrecarga crónica de volume e à remodelação patológica do VE, em cães com RM crónica a contractilidade do miocárdio diminui lenta mas inexoravelmente, num processo que tem sido designado de cardiomiopatia por sobrecarga de volume (Sisson et al., 1999). Por outro lado, a contractilidade reduzida pode exacerbar a dilatação ventricular e a regurgitação valvular, contribuindo ainda mais para o agravamento da doença (Ware, 2007b). Outro achado comum, também associado à sobrecarga de volume do VE, é a deslocação do septo interventricular para a direita, de tal forma que durante a sístole os movimentos da parede septal do VE frequentemente excedem os da sua parede livre, precisamente o inverso do que se verifica numa situação normal (Bonagura, 2012).

Avaliando o tempo de trânsito pulmonar como um índice de performance cardíaca, e definindo-o como o tempo que leva a um eritrócito para circular do tronco pulmonar ao átrio esquerdo, um estudo recente sugeriu que cães com RM podem ter uma função cardíaca reduzida, mesmo antes de se desenvolverem sinais de ICC. De facto, normalizando o tempo de trânsito pulmonar para a FC de cada animal, os cães com RM compensada, mas com evidências de cardiomegalia, apresentam tempos de trânsito pulmonar aumentados. Como seria de esperar, este aumento é ainda mais marcado em cães com sinais de insuficiência cardíaca descompensada (Lord et al., 2003).

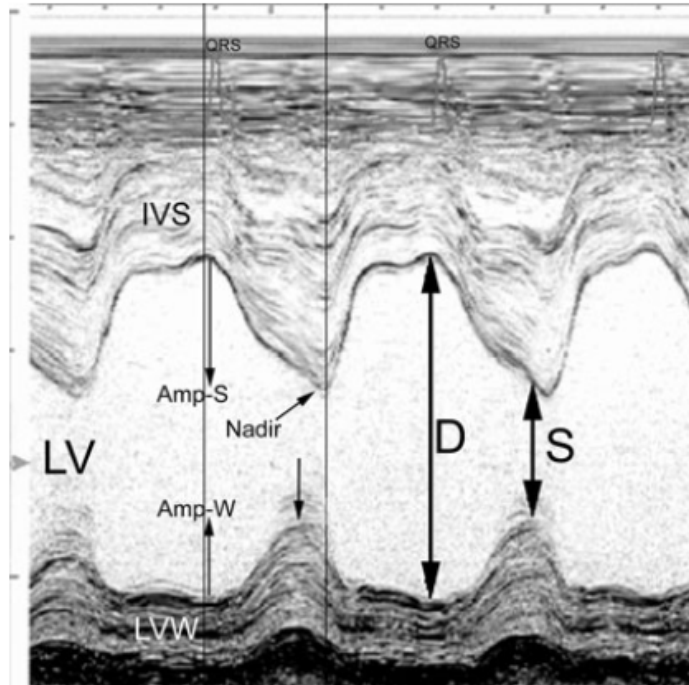
Vários índices ecocardiográficos, tais como a fracção de encurtamento e a fracção de ejeção, são comumente utilizados para a avaliação da função sistólica no cão (Serres et al., 2008). A fracção de ejeção (EF%) representa a percentagem de volume sanguíneo ejectada pelo VE durante a sístole, sendo assim definida pela alteração percentual do volume do VE entre as fases diastólica e sistólica [$EF\% = (EDV - ESV) \times 100 / EDV$, onde EDV é o volume no final da diástole e ESV o volume no final da sístole] (Chetboul & Tissier, 2012). Contudo, é importante não esquecer que, em situações de RM, mais de metade do volume de ejeção do VE pode ser ejectado de forma retrógrada para o AE, pelo que as alterações de volume do VE ao longo do ciclo cardíaco não correspondem ao débito cardíaco (Bonagura, 2012). Um valor de EF% baixo é consistente com uma função sistólica diminuída (Chetboul & Tissier, 2012). Geralmente calcula-se a EF% por ecocardiografia 2-D utilizando uma imagem de plano único (apical ou de eixo longo) do VE (Bonagura & Schober, 2009). Utilizando então métodos de plano único, os

valores de EF% normais para cães saudáveis são aproximadamente de 45 a 55% (Bonagura, 2012).

A fracção de encurtamento (FS%) é definida pela alteração percentual no diâmetro radial do VE entre as fases diastólica e sistólica [$FS\% = (LVEDD - LVESD) \times 100 / LVEDD$, onde LVEDD é o diâmetro no final da diástole e LVESD o diâmetro no final da sístole]. De igual modo, um valor de FS% baixo é consistente com uma diminuição da contractilidade (Chetboul & Tissier, 2012). Geralmente, calcula-se a FS% em ecocardiografia em modo-M, mas também se pode fazer esta determinação em imagens 2-D paradas (ver figura 17). Adicionalmente, examinadores experientes podem avaliar subjectivamente o encurtamento radial do VE, isto é, da diástole para a sístole, num plano de eixo curto ao nível dos músculos papilares. Os valores normais de FS% são aproximadamente de 30 a 40% em cães pequenos, mas provavelmente tão baixos como 22 a 25% em cães de raças grandes (Bonagura, 2012).

Contudo, apesar da sua utilização frequente, estes parâmetros são dependentes tanto da tensão na parede ventricular como das condições de enchimento ventricular, podendo estes factores estar alterados em casos de RM (Serres et al., 2008). Como se sabe, o volume ventricular (pré-carga) está aumentado na presença de RM devido à retenção crónica de volume, à remodelação patológica e à elevação das pressões venosas pulmonares e do AE. Isto leva a um aumento da contractilidade devido ao efeito de Frank-Starling (Bonagura & Schober, 2009). Adicionalmente, as lesões da VM dão origem a uma trajectória patológica de baixa resistência para ejeção de sangue pelo VE. Esta ejeção retrógrada de sangue para o AE inicia-se numa fase precoce da sístole, antes da abertura da válvula aórtica, logo que a pressão interna do VE começa a subir. Deste modo não há uma fase de contracção isovolumétrica, reduzindo-se assim o pico de tensão na parede ventricular, ou seja, a pós-carga. A progressão da DDCVM no cão é assim caracterizada por um estado hiperdinâmico do VE, com elevação da FS% e da EF% devido à combinação entre um aumento da pré-carga, diminuição da pós-carga e aumento do tónus simpático (Chetboul & Tissier, 2012). Os resultados de um estudo, comparando 3 métodos ecocardiográficos na quantificação da função sistólica de cães com DDCVM (n=77), estão de acordo com esta informação, tendo os valores de EF% e FS% aumentado de forma significativa paralelamente ao aumento da gravidade da doença (Serres et al., 2008). É possível, então, utilizar a FS% para discriminar cães com RM crónica segundo o grau de disfunção sistólica. Cães com qualquer grau de RM, de ligeira a grave, quer estejam em ICC ou não, vão ter valores de FS% acima do limite normal se não tiverem disfunção miocárdica. Cães com uma contractilidade do miocárdio ligeira ou moderadamente debilitada costumam apresentar valores de FS% dentro dos limites normais. Quando a FS% é inferior ao limite mínimo de referência, os animais sofrem de disfunção sistólica grave (Boon, 2011a).

Figura 17. Ecocardiografia em modo-M ao nível do ventrículo esquerdo de um cão de raça pequena com regurgitação mitral grave devido a DDCVM (adaptado de Bonagura & Schober, 2009)



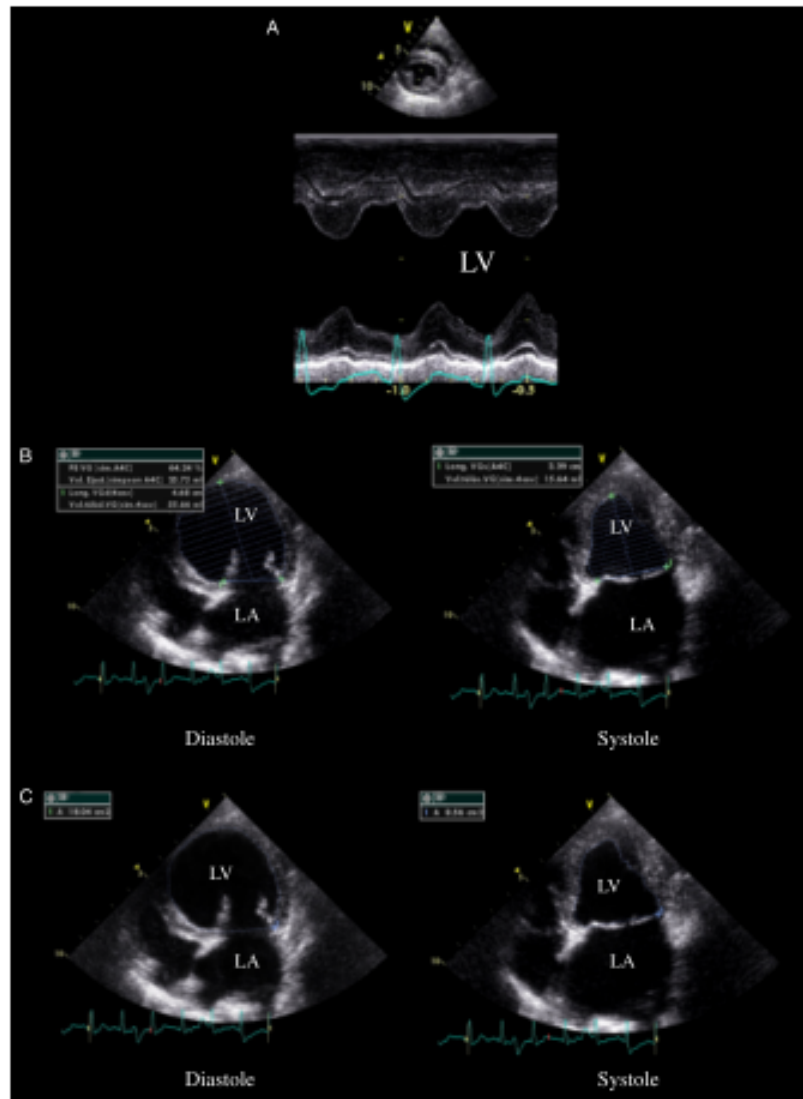
Legenda. Esta imagem demonstra o método de medição do ventrículo esquerdo em diástole (D) e em sístole (S). A fracção de encurtamento é calculada segundo a fórmula $[(D-S) \times 100 / D]$. A fracção de encurtamento global encontra-se aumentada mas o septo interventricular tem um movimento sistólico de amplitude superior (Amp-S) ao da parede livre do ventrículo esquerdo (Amp-W). O início do complexo QRS e o nadir do septo estão marcados por linhas verticais. LV: ventrículo esquerdo; IVS: septo interventricular; LVW: parede livre do ventrículo esquerdo.

As dimensões do VE no final da sístole, incluindo o diâmetro sistólico final, o volume sistólico final e o volume sistólico final indexado à área de superfície corporal (End-systolic volume index, ESVI), são outras variáveis ecocardiográficas convencionais que podem ser utilizadas para identificar disfunção sistólica do miocárdio em cães com DDCVM. Dimensões sistólicas finais aumentadas, apesar da ejeção sistólica do VE acentuada para a câmara de baixa pressão que é o AE, sugerem uma função sistólica debilitada (Chetboul & Tissier, 2012). O ESVI é muito útil na avaliação da função sistólica, pois foi demonstrado ser relativamente independente de aumentos da pré-carga no cão (Serres et al., 2008). Efectivamente, num modelo experimental em que foi administrada por via endovenosa uma solução salina hipertónica (NaCl – 7,2%), na dose de 5 mL/Kg, a um grupo de cães saudáveis da raça Beagle, o consequente aumento na pré-carga não demonstrou promover alterações significativas no ESVI, induzindo no entanto um aumento ligeiro nos valores de EF% e FS% (Suzuki, Aoyagi,

Koie & Asano, 2006). Existem três métodos ultrassonográficos que podem ser utilizados na avaliação do ESVI: o método de Teichholz, também designado por método geométrico (GM), baseado na medição linear do diâmetro sistólico do VE em modo-M, e dois métodos planimétricos (PM), incluindo o método de Simpson modificado (SDM) e o método do comprimento-área (length-area method, LAM) (ver figura 18) (Serres et al., 2008). O método desenvolvido por Teichholz e colegas consiste numa equação que usa um modelo elipsóide do VE para estimar os volumes no final da sístole e da diástole. Apesar de este método apresentar uma boa correlação com os volumes calculados por angiografia, foi recomendada a sua aplicação cuidadosa em doentes com doença arterial coronária e assincronia do VE (Tidholm et al., 2010). Ao contrário dos métodos planimétricos, o método de Teichholz não exige uma medição directa da dimensão longitudinal do VE, pelo que pode sobrestimar ou subestimar o volume do VE de cães com corações globosos ou alongados, respectivamente. Esta limitação assume uma importância crítica na DDCVM onde, como já foi referido, há uma tendência para um aumento da esfericidade do VE com a progressão da doença (Serres et al., 2008). O método mais amplamente utilizado é então o de Simpson modificado, ou método da soma dos discos, onde o volume do VE é calculado a partir da dimensão e área obtidas de duas vistas paraesternais esquerdas apicais ortogonais, de 4 câmaras e de 2 câmaras (Tidholm et al., 2010). O método LAM depende de uma fórmula simples, $V = 0,85A^2 / L$, onde V é o volume do VE, A é a área do VE e L é o comprimento do VE medido numa vista apical de plano único (Serres et al., 2008). Num estudo conduzido por Kittleson et al (1984), a função miocárdica de cães com RM crónica (n=16) foi avaliada através do cálculo do ESVI para cada animal, sendo cada doente posteriormente integrado num grupo baseado no sistema de classificação de função sistólica desenvolvido para humanos por Borrow et al. Os resultados obtidos permitiram concluir que cães com função sistólica normal apresentam um ESVI inferior 30 mL/m². Cães com um ESVI superior a 100 mL/m² tinham disfunção grave do miocárdio, quando os valores se situavam nos 52 ± 6 mL/m² a disfunção era ligeira e valores entre estes dois extremos, com uma média de 73 mL/m², indicavam uma contractilidade do miocárdio moderadamente reduzida (Kittleson et al., 1984). A indexação de medidas internas do VE em relação à massa ou à área de superfície corporal é bastante lógica e a maioria dos estudos demonstra uma relação linear geral entre o tamanho da câmara e a massa corporal (Bonagura, 2012). Neste sentido, um grupo de investigadores procurou estabelecer valores médios e prever intervalos para variáveis ecocardiográficas de modo-M comuns, através de um estudo retrospectivo com uma amostra de 494 cães de diversas raças e tamanhos (Cornell et al., 2004). Contudo, conjuntos de dados de múltiplas raças costumam ser limitados por amostras relativamente pequenas, intervalos nos dados entre os diversos tamanhos corporais e uma carência relativa de pontos nos extremos de raças muito pequenas e muito grandes (Bonagura & Schober, 2009). Deste modo, como faltam

intervalos de referência específicos para cada raça dos valores de ESVI determinados por métodos planimétricos, e como foi demonstrado que a repetibilidade e reprodutibilidade destas variáveis é boa para observadores treinados, medições repetidas desta variável ao longo do tempo, juntamente com valores de EF%, podem ser recomendadas para ajudar na identificação de disfunção miocárdica progressiva em animais com DDCVM (Chetboul & Tissier, 2012). Sabendo-se que cães de raças maiores tendem a desenvolver disfunção do miocárdio secundária a DDCVM mais frequentemente que cães de raças pequenas, outra abordagem possível é o cálculo do rácio entre as dimensões sistólicas encontradas e as dimensões sistólicas esperadas para determinado peso corporal (Boon, 2011a). O cálculo das dimensões sistólicas esperadas consegue-se através das recomendações e valores de referência obtidos por Cornell et al (2004) no seu estudo de rácios alométricos para variáveis ecocardiográficas em modo-M. Neste caso, para calcular o valor esperado do diâmetro interno do VE no final da sístole para um determinado animal, recorre-se à fórmula $ESDe = 0,95 \times BW^{0,315}$, em que ESDe é a dimensão esperada no final da sístole e BW o peso corporal do animal (Cornell et al., 2004). Segundo um estudo sobre disfunção sistólica em cães de raças grandes e pequenas, um animal é diagnosticado com insuficiência miocárdica se o rácio entre a dimensão sistólica encontrada e a dimensão sistólica esperada for superior ao normal. Consideram-se como valores de referência normais $1,13 \pm 0,15$ para cães de raças grandes e $0,89 \pm 0,21$ para cães de raças pequenas (Borgarelli, Tarducci, Zanatta & Häggström, 2007). O perfil do fluxo de regurgitação mitral avaliado por Doppler contínuo reflecte a pressão do AE, a função sistólica do VE, a pré-carga e a pressão arterial sistémica (Chetboul & Tissier, 2012). A equação de Bernoulli modificada ($PG = 4v^2$) sustenta que o gradiente de pressão (PG) entre duas câmaras está directamente relacionado com a diferença de velocidade (v) através das suas aberturas. Deste modo, quando a pressão numa das câmaras é conhecida ou assumida, e a velocidade do jacto de regurgitação é medida por ecocardiografia, a pressão na segunda câmara pode ser calculada adicionando a pressão conhecida ou assumida ao gradiente de pressões (Tou, Adin & Estrada, 2006). Considerando que o pico de velocidade de um jacto de RM holossistólico está habitualmente compreendido entre os 5 e os 6 m/s, pode deduzir-se, de acordo com a equação de Bernoulli, que o gradiente de pressão entre o VE e o AE será de 100 mmHg ou ligeiramente superior (Chetboul & Tissier, 2012). Na presença de disfunção sistólica grave, hipotensão sistémica, depleção de volume ou quando as pressões no AE estão excessivamente elevadas, o pico de velocidade de RM poderá estar diminuído. Estas alterações reflectem reduções no gradiente de pressão instantâneo máximo entre as câmaras cardíacas esquerdas, e uma quebra no vigor de contracção do VE (Bonagura & Schober, 2009).

Figura 18. Medição ecocardiográfica de volumes do ventrículo esquerdo (adaptado de Serres et al., 2008).



Legenda. (A): Método geométrico efectuado usando ecocardiografia em modo-M guiada por 2-D, através da vista paraesternal direita transventricular de eixo curto, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia; (B): Método de Simpson modificado (SDM) efectuado em vista apical esquerda de 4 câmaras, otimizando o comprimento e a área do ventrículo esquerdo (VE). Utilizando uma análise “frame-by-frame” seleccionou-se a imagem correspondente ao final da diástole (coincidente com o início do QRS, isto é, no momento de encerramento da válvula mitral, imagem da esquerda) e a imagem correspondente ao final da sístole (coincidente com o final da onda T, isto é, a última imagem antes da abertura da válvula mitral, imagem da direita). A área do VE foi calculada delineando a fronteira endocárdica em ambas as imagens seleccionadas, e o comprimento máximo do VE foi medido entre o *annulus* mitral e o limite do endocárdio do ápex do VE; (C): Método do comprimento-área efectuado na mesma vista e usando a mesma imagem do final da diástole (esquerda) e do final da sístole (direita) que o método SDM. LA: átrio esquerdo; LV: ventrículo esquerdo.

3.7.4.3.4. Função Diastólica e Pressão do Átrio Esquerdo

A avaliação da função diastólica do VE assume uma importância clínica crítica pois o desenvolvimento de edema pulmonar, um dos principais factores de mortalidade secundários a ICC, pode ser previsto amplamente pela magnitude da interacção entre as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo e as propriedades diastólicas do VE (Schober, Bonagura, Scansen, Stern & Ponzio, 2008a).

A diástole inicia-se com o encerramento da válvula aórtica e inclui o declínio de pressão do VE, a fase de enchimento rápido, a diástase e a contracção atrial. As pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (LVFP) são determinadas primariamente pelas propriedades passivas e de enchimento da parede do VE, mas podem ser moduladas também por um relaxamento incompleto do miocárdio e variações no tónus diastólico do miocárdio (Nagueh et al., 2009).

O registo por Doppler das velocidades de fluxo transmitral e os movimentos diastólicos da parede livre e do septo ventricular podem ser quantificados para identificar disfunção diastólica e LVFP elevadas (Bonagura & Schober, 2009). O perfil normal do fluxo transmitral, avaliado por Doppler pulsátil ao nível das extremidades dos folhetos mitrais, é caracterizado por uma onda E de enchimento diastólico precoce e por uma onda A relacionada com a contracção atrial (Chetboul & Tissier, 2012). Um estudo que avaliou ecocardiograficamente 100 cães saudáveis obteve valores de $0,87 \pm 0,13$ m/s para o pico de velocidade da onda E (E-max), e de $0,61 \pm 0,12$ m/s para o pico de velocidade da onda A (Chetboul et al., 2005).

Dividindo o valor do pico de velocidade da onda E pelo da onda A obtém-se o rácio E:A que numa situação normal deverá exceder 1,0. Uma disfunção diastólica ligeira é caracterizada por um relaxamento do miocárdio enfraquecido, o que reduz a amplitude da onda E e leva a que o enchimento ventricular se efectue mais no final da diástole, devido à contracção atrial (Bonagura & Schober, 2009). Nesta situação, o padrão de fluxo transmitral normal ($1.0 \leq E:A \leq 2.0$) altera-se para um padrão de alteração na complacência ventricular ($E:A < 1,0$), traduzindo uma fase inicial de disfunção diastólica em que, apesar de o relaxamento ventricular estar prolongado, as pressões de enchimento estão normais ou apenas minimamente aumentadas. (Schober et al., 2010). Por outro lado, um aumento na velocidade da onda E sugere pressões elevadas no AE, considerando-se que quando os valores excedem 1,25 a 1,5 m/s a probabilidade de haver aumento das LVFP é muito maior. Como a elevação das pressões no AE e o relaxamento ventricular debilitado têm efeitos opostos na onda E, quando estas duas anomalias coexistem observa-se um padrão de fluxo transmitral pseudo-normal ($1.0 \leq E:A \leq 2.0$) (Bonagura, 2012; Chetboul & Tissier, 2012). A fase final na progressão natural da disfunção diastólica do VE traduz-se num padrão de enchimento restritivo ($E:A > 2,0$), um padrão de fluxo transmitral que reflecte LVFP marcadamente aumentadas (Schober et al., 2010). Este padrão de enchimento restritivo resulta do aumento de volume do VE concorrentemente com uma

complacência do miocárdio diminuída, o que leva a aumentos rápidos na pressão do VE para pequenas alterações de volume. Desta forma, o enchimento do VE é interrompido abruptamente, o que se traduz num tempo de desaceleração da onda E diminuído (<80 ms) (Boon, 2011a).

O tempo de desaceleração da onda E (DT_E), medido como o intervalo que decorre desde o pico até ao final da onda E, é uma medida influenciada pelo relaxamento, pressões diastólicas e complacência do VE. Um valor de DT_E diminuído e um rácio E:A aumentado caracterizam uma disfunção diastólica avançada com pressões elevadas no AE (Schober et al., 2008b; Nagueh et al., 2009).

O tempo de relaxamento isovolumétrico (IVRT), definido como o intervalo de tempo entre o encerramento da válvula aórtica e o início da onda E, pode também ser uma variável de interesse na avaliação da função diastólica (Chetboul & Tissier, 2012). Quando o relaxamento do miocárdio está debilitado, a pressão interna do VE cai lentamente durante o período de relaxamento isovolumétrico, aumentando o tempo até que desça a valores inferiores aos da pressão no AE, atrasando-se assim a abertura da VM e prolongando-se o IVRT (Nagueh et al., 2009). O IVRT é um índice de relaxamento do VE mas é também influenciado por uma variedade de outros factores incluindo a pré-carga, pós-carga, FC e idade, representando assim o efeito líquido de várias determinantes, sendo o relaxamento apenas uma delas (Schober et al., 2010). De facto, o IVRT diminui à medida que as pressões no AE aumentam, podendo também parecer falsamente diminuído quando há taquicardia sinusal que provoca a fusão das ondas E e A. Assim, o IVRT pode estar reduzido ou normal em corações com enchimento restritivo devido às pressões elevadas no AE, ou seja, pressões de enchimento elevadas podem minimizar o efeito do relaxamento no IVRT, tornando-o num indicador mais específico de LVFP (Boon, 2011b; Schober et al., 2010).

Como pressões diastólicas do VE elevadas estão associadas tanto a um aumento do E-max como a uma diminuição do IVRT, o rácio E:IVRT deverá aumentar com o aumento das LVFP e diminuir com o declínio das LVFP (Schober et al., 2008b). A lógica por trás da utilização de índices combinados, como o E:IVRT, é corrigir ou ajustar para o efeito do relaxamento numa variável que é amplamente dependente das pressões de enchimento mas que também é influenciada pelo relaxamento. Ao combinar E-max, uma variável que é determinada primariamente pelas LVFP mas também pelo relaxamento do VE, com uma variável que é mais dependente do relaxamento, o efeito de alterações no relaxamento no E-max pode ser minimizado (Schober et al., 2008a). Segundo Bonagura (2012), valores de IVRT inferiores a 45 ms e valores de E:IVRT superiores a 2,5 em cães com RM moderada a grave, estão frequentemente associados à presença de ICC (Bonagura, 2012).

O Doppler Tecidual, uma técnica ecocardiográfica relativamente nova, permite uma avaliação quantitativa segmentar e global dos movimentos radiais e longitudinais do miocárdio em sístole e diástole, bem como uma cronometragem dos eventos em relação aos complexos QRS no traçado electrocardiográfico. Contrariamente às velocidades de fluxo transmitral que são afectadas pela pré-carga, pós-carga, FC e complacência do AE e VE, as variáveis de Doppler Tecidual parecem ser menos dependentes das condições de enchimento. Entre as variáveis diastólicas de Doppler Tecidual, a velocidade longitudinal basal do VE (Em), ou a velocidade mitral annular (Ea), são particularmente úteis pois representam o relaxamento do miocárdio e podem ser usadas como índices da função diastólica ventricular inicial (Tidholm, Ljungvall, Höglund, Westling & Häggström, 2009).

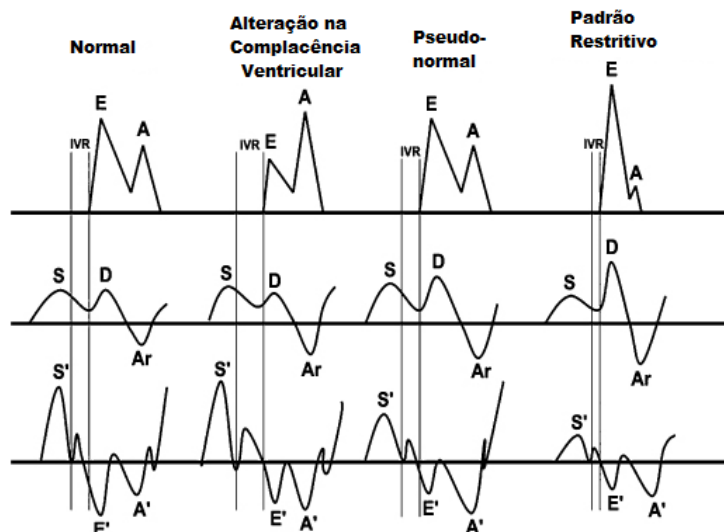
Uma velocidade Em diminuída é um indicador de disfunção diastólica e os valores deste parâmetro vão decrescendo em todas as fases de insuficiência diastólica. O conceito de uma pressão elevada no AE normalizar a velocidade de enchimento precoce (E-max), contudo afectando minimamente a velocidade Em tecidual, constitui a base para a utilização do rácio E/Em como um método de estimar as pressões de enchimento do VE. Essencialmente, a velocidade Em serve de correcção para os efeitos do relaxamento na velocidade da onda E, de modo que um rácio elevado é sugestivo de ICC (Boon, 2011b; Bonagura & Schober, 2009).

A utilização da velocidade Ea juntamente com E-max, formando o rácio E:Ea, tem uma correlação forte com as pressões médias do átrio esquerdo (MLAP), cujo valor aproximado pode ser calculado através da seguinte fórmula: $MLAP = 6,38 \times E:Ea - 28,3$. Esta fórmula foi proposta por um estudo que refere ainda que se pode determinar com 95% de certeza que um rácio E:Ea >9,1 ou <6,1 indica MLAP >20 mmHg ou <20 mmHg respectivamente (Oyama, Sisson, Bulmer & Constable, 2004).

Outro estudo desenvolveu uma equação para calcular as pressões diastólicas do VE através dos valores de E-max (cm/s) e IVRT (ms), apesar de a sua aplicação não ter sido validada em situações de RM crónica: $LVEDP = 12,309 + (18,414 \times E:IVRT)$ (Schober et al., 2008b).

A observação do fluxo das veias pulmonares também pode por vezes ajudar a detectar disfunção diastólica. A reversão do fluxo das veias pulmonares observa-se normalmente durante a contracção atrial; contudo, quando a pressão diastólica do VE aumenta excessivamente durante a contracção atrial, esse fluxo retrógrado processa-se a alta velocidade durante todo o período de tempo que compreende a contracção atrial. Pode então usar-se este achado para avaliar a função diastólica quando a FC está demasiado elevada para separar claramente as duas fases do fluxo transmitral (Boon, 2011b). Estes conceitos estão resumidos na figura 19 e no anexo VI.

Figura 19. Diagrama detalhando as alterações que ocorrem no fluxo transmitral, relaxamento isovolumétrico, fluxo das veias pulmonares e movimentos ao Doppler Tecidual ao longo das diferentes fases de disfunção diastólica (adaptado de Boon, 2011b).



Legenda. E: pico de velocidade da onda E; A: pico de velocidade da onda A; IVR: relaxamento isovolumétrico; S: fluxo sistólico das veias pulmonares; D: fluxo diastólico das veias pulmonares; Ar: fluxo retrógrado atrial das veias pulmonares; S': movimento sistólico do miocárdio; E': movimento do miocárdio no início da diástole; A': movimento do miocárdio no final da diástole.

3.7.4.4. Hipertensão Pulmonar

Na literatura veterinária, hipertensão pulmonar (HTP) tem sido definida ecocardiograficamente por pressões arteriais pulmonares sistólicas superiores a aproximadamente 30 mmHg. A pressão arterial pulmonar é influenciada pelo fluxo sanguíneo pulmonar, resistência vascular pulmonar e pressão venosa pulmonar (Kellihan & Stepien, 2010). Pode ainda classificar-se a HTP como hipertensão arterial pulmonar, ou “reactiva”, sendo neste caso pré-capilar e resultante de anomalias no aspecto arterial do sistema vascular pulmonar, ou como hipertensão venosa pulmonar, ou “passiva”, uma anomalia pós-capilar que está normalmente associada a ICC esquerda e que pode levar a hipertensão capilar pulmonar (Kellihan & Stepien, 2012). A HTP secundária a doença cardíaca esquerda, como é o caso da DDCVM, ocorre devido à pressão elevada no AE (hipertensão venosa pulmonar), podendo ser agravada por vasoconstrição arterial pulmonar, que se manifesta como consequência da hipoxia por edema pulmonar, quando a ICC esquerda é grave. Contrariamente à vasculatura sistémica que responde à hipoxia com vasodilatação para melhor perfundir os tecidos, a vasculatura pulmonar responde à hipoxia com vasoconstrição arterial pulmonar (Kellihan & Stepien, 2010). Os próprios mecanismos neuro-humorais activados no decurso da doença cardíaca, incluindo o SNS, SRAA, péptidos natriuréticos, endotelina e fosfodiesterase 5, entre outros efeitos levam a

uma retenção de sódio e água, vasoconstrição e diminuição da sensibilidade da vasculatura pulmonar aos vasodilatadores endógenos (Stepien, 2009). Em relação à prevalência de HTP em cães com DDCVM, enquanto um estudo refere valores tão altos como 36,2% em cães da raça Pastor Alemão (Borgarelli et al., 2004), um estudo retrospectivo com uma amostra de 617 cães apenas detectou evidências ecocardiográficas de HTP em 86 animais (13,9%), referindo que a prevalência e gravidade aumentam com a classe ISACHC (prevalências de 3,0%, 16,9%, 26,7% e 72,2% para as classes ISACHC IA, IB, II e III, respectivamente). Os autores deste último estudo concluíram ainda que a incidência e gravidade estão também relacionadas com a gravidade de RM, sendo que quase todos os animais (97,7%) com HTP apresentavam valores de ARJ/LAA > 70%, e que o próprio rácio LA:Ao, que indirectamente reflecte o grau de disfunção da VM, tinha uma correlação significativa com a pressão arterial pulmonar sistólica (Serres et al., 2006). Os sinais clínicos apresentados por cães com HTP secundária a DDCVM são geralmente inespecíficos e semelhantes aos normalmente causados pelos diferentes graus de insuficiência cardíaca esquerda. Desta forma, os animais podem ser assintomáticos ou demonstrar sinais como intolerância ao exercício, tosse, dispneia, síncope, cianose e evidências de insuficiência cardíaca direita (distensão venosa jugular, reflexo hepato-jugular positivo, ascite). Na auscultação destes animais pode por vezes detectar-se um sopro cardíaco direito que não estava presente anteriormente, ou uma deslocação do ponto de máxima intensidade do sopro inicial para a direita. O segundo som cardíaco pode estar aumentado ou separado em cães com HTP grave, podendo ser contudo difícil de auscultar em cães com insuficiência mitral avançada (Kellihan & Stepien, 2012). Se bem que o método de eleição para diagnóstico de HTP seja o cateterismo cardíaco, actualmente a ecocardiografia 2-D e Doppler praticamente substituíram essa abordagem por serem menos invasivas e também bastante fiáveis. Os achados ecocardiográficos 2-D, apesar de poderem ser sugestivos ou consistentes com pressões arteriais pulmonares aumentadas, não são nem diagnósticos nem quantitativos. No geral poder-se-á observar um aumento da dimensão do tronco pulmonar, um aplanamento ou movimento anómalo do septo interventricular e graus variáveis de dilatação do ventrículo direito (Stepien, 2009). A avaliação Doppler, de modo a permitir estimar a pressão arterial pulmonar sistólica, depende da presença de uma regurgitação tricúspide sem que haja qualquer obstrução ao tracto de saída do ventrículo direito (Kellihan & Stepien, 2012). Apesar de a prevalência de doença mixomatosa bivalvular ser de apenas 30%, e de a prevalência de regurgitação tricúspide secundária a HTP ser tão baixa como 14%, a compressão do ventrículo direito pelo coração esquerdo dilatado pode também levar a regurgitação tricúspide secundária por distorção do *annulus* da válvula (Carlsson et al., 2009). O gradiente de pressão transvalvular tricúspide é estimado utilizando o pico de velocidade do jacto de regurgitação tricúspide (m/s) na equação de Bernoulli modificada. Esta diferença de pressão estimada

corresponde aproximadamente à pressão arterial pulmonar sistólica dado que, na ausência de obstrução ao tracto de saída do ventrículo direito, a pressão no ventrículo direito e na artéria pulmonar são iguais durante a sístole (Kellihan & Stepien, 2010). Utilizando estes valores, pode classificar-se a HTP como ligeira ($\geq 2,8$ a $< 3,5$ m/s, $\geq 31,4$ a < 50 mmHg), moderada (3,5-4,3 m/s, 50-75 mmHg) ou grave ($> 4,3$ m/s, > 75 mmHg). Alguns estudos podem ainda acrescentar a pressão estimada do átrio direito ao gradiente de pressão transtricúspide, mas outros investigadores acreditam que essa adição poderá levar a uma sobrestimação da gravidade da HTP. A pressão arterial pulmonar diastólica pode ser estimada do mesmo modo sempre que houver insuficiência da válvula pulmonar, ou seja, utiliza-se a velocidade máxima do jacto de regurgitação pulmonar na equação de Bernoulli modificada, podendo também acrescentar-se ao valor obtido a pressão estimada no átrio direito (Kellihan & Stepien, 2012). Um estudo demonstrou que os tempos de intervalo sistólico também podem ser usados para o diagnóstico de HTP; utilizando o perfil do fluxo da válvula pulmonar, um tempo de aceleração encurtado e um rácio tempo de aceleração/tempo de ejeção diminuído são indicadores qualitativos de HTP. Esse estudo provou ainda que a função diastólica do miocárdio direito, avaliada por Doppler Tecidual, se encontra frequentemente alterada em cães com HTP (Serres et al., 2007b).

3.7.4.5. Novas Técnicas Ecocardiográficas

Algumas tecnologias ecocardiográficas recentemente desenvolvidas, como o Doppler Tecidual, o “Strain” e o “Strain Rate”, permitem uma avaliação quantitativa da função do miocárdio por calcularem as velocidades miocárdicas em tempo real, e por medirem a deformação segmentar (contração ou estiramento) e a taxa de deformação do miocárdio, respectivamente (Chetboul, 2008). O “Strain” e o “Strain Rate” são tecnologias quantitativas derivadas do Doppler Tecidual que medem a deformação de segmentos do miocárdio ao longo do tempo, exprimindo essa deformação como a alteração percentual em relação à sua dimensão original. O “Strain Rate” é a derivada temporal de “Strain” (expressa em s^{-1}) (Chetboul & Tissier, 2012). Estas novas tecnologias oferecem como vantagem sobre o Doppler Tecidual a possibilidade de medir a verdadeira deformação local do miocárdio, separando assim os movimentos activos dos movimentos passivos do miocárdio. Para além destes exemplos, a “Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography” é a ferramenta ultrasonográfica mais recente que permite avaliar a função regional do miocárdio. Esta técnica baseia-se no rastreamento de padrões de manchas criados pela interferência entre o feixe de ultra-sons e o miocárdio, em imagens ecocardiográficas bidimensionais de vários tons de cinza. Estas manchas aparecem como elementos pequenos e brilhantes dentro do miocárdio, e representam marcadores teciduais acústicos que podem ser rastreados de imagem em imagem ao longo do ciclo cardíaco (Chetboul, 2010).

3.7.5. Bioquímicas Sanguíneas – Biomarcadores Cardíacos

Um biomarcador é definido como uma substância produzida por um tecido específico e que pode ser detectada em circulação. Para que tenha utilidade clínica, deve ser libertada em relação a um determinado processo patológico e fornecer informação que diga respeito à presença, gravidade e prognóstico da doença. Idealmente, um biomarcador deve ser estável e detectado através de um ensaio facilmente disponível, rápido e não dispendioso (Reynolds & Oyama, 2008). De entre os diversos biomarcadores cardíacos disponíveis, alguns são indicadores de lesão ou dano de cardiomiócitos (Troponinas I e T), outros, os marcadores neuro-humorais, indicam stresse de cardiomiócitos (péptidos natriuréticos e endotelina), as metaloproteínases de matriz são marcadores de remodelação cardíaca, os metabolitos do óxido nítrico acompanham a disfunção endotelial, e a proteína C reactiva e várias interleucinas estão associadas a inflamação. Todos estes biomarcadores desempenham um papel fundamental na compreensão da complexa fisiopatologia da doença cardíaca, mas a Troponina I e o péptido natriurético tipo B (BNP) são os que têm maior utilidade clínica (Loureiro, 2012).

A importância potencial do BNP mantém-se promissora e inclui possíveis papéis na ajuda ao diagnóstico de insuficiência cardíaca, na monitorização de doentes em risco de desenvolver doença cardíaca, na monitorização e planeamento da terapêutica, e ainda, através da utilização de alguma variante biologicamente activa da molécula, para o tratamento de cães com doença cardíaca (Sisson, 2009).

O BNP é produzido e armazenado como pro-BNP em resposta à distensão da parede, principalmente nos cardiomiócitos ventriculares, mas também, em menor extensão, nos atriais. O pro-BNP inactivo é então clivado em BNP, a forma circulante biologicamente activa, e no fragmento inactivo NT-proBNP. O NT-proBNP é um biomarcador mais estável que o BNP, o que torna a sua medição mais útil na prática clínica. Um estudo estabeleceu uma correlação significativa entre as concentrações de NT-proBNP e alguns parâmetros ecocardiográficos em cães com DDCVM, nomeadamente a FR%, o rácio LA:Ao, a FS% e o índice de volume no final da diástole. Este mesmo estudo demonstrou ainda que os animais na classe I da escala ISACHC, que morreram ou desenvolveram sinais de ICC num prazo de 12 meses após o início do estudo tinham uma concentração plasmática inicial de NT-proBNP mais elevada que os outros, concluindo assim que este biomarcador está correlacionado não só com a gravidade da DDCVM, como também com o prognóstico em cães assintomáticos (Chetboul et al., 2009). Outro estudo mais recente confirmou a observação de que o risco de mortalidade em cães com DDCVM aumenta com concentrações crescentes de NT-proBNP, constatando que uma concentração de 740 pmol/l é o limiar a partir do qual os cães parecem estar em risco aumentado de morrer no prazo de um ano, e que aumentos de 100 pmol/L aumentam em média 7% (2-11%) o risco de mortalidade (Moonarmart et al., 2010). A análise de NT-proBNP

também pode ser útil na avaliação de risco de animais sintomáticos, num estudo com 74 cães nas classes ISACHC II e III, para os animais na classe III, valores >2700 pmol/L estavam associados a tempos médios de sobrevivência extremamente baixos (5 dias), já animais na mesma classe mas com NT-proBNP <2700 pmol/L viviam em média mais de 180 dias. Na classe II os resultados foram semelhantes com valores de NT-proBNP >1265 pmol/L associados a tempos médios de sobrevivência de 130 dias e valores <1265 pmol/L a mais de 180 dias (Serres et al., 2009).

Até à data, a melhor indicação para o teste de NT-proBNP em medicina veterinária é provavelmente em cães com sinais respiratórios, na diferenciação entre os que sofrem de doença respiratória primária e os que estão em ICC. Como já foi referido, em cães geriátricos é frequente encontrar-se concomitantemente patologias do foro respiratório e DDCVM, e a presença de um sopro cardíaco característico pode subverter o reconhecimento de doença respiratória como a causa primária dos sinais clínicos (Oyama & Singletary, 2010). Num estudo com 25 cães em ICC e 21 com doença pulmonar primária, os segundos apresentavam níveis de NT-proBNP médios significativamente mais baixos (357 pmol/L) do que os animais com sintomas devido a patologia cardíaca (2554 pmol/L). Em todos os animais com doença respiratória, a concentração de NT-proBNP foi inferior a 800 pmol/L, conferindo 100% de especificidade para doença pulmonar a este valor. Em 23 dos 25 (92%) cães com insuficiência cardíaca a concentração de NT-proBNP foi superior a 1400 pmol/L (Fine, DeClue & Reiner, 2008). Num estudo semelhante com 115 animais com sinais respiratórios, uma concentração de NT-proBNP superior a 1158 pmol/L discriminou entre cães com ICC e cães com doença do tracto respiratório com uma sensibilidade de 85,5% e uma especificidade de 81,3%. De entre os cães com doença respiratória, aqueles que apresentavam concorrentemente hipertensão pulmonar tinham uma concentração sérica de NT-proBNP significativamente superior. Neste estudo, baixando o limiar para 963 pmol/L aumentou a sensibilidade para mais de 90%, e subindo o limiar para 1829 pmol/L aumentou a especificidade também para mais de 90%, sugerindo-se assim que valores inferiores a 900 pmol/L sejam considerados doença respiratória, valores superiores a 1800 pmol/L insuficiência cardíaca, e valores entre estes dois extremos devam ser interpretados com cuidado (Oyama et al., 2009). Num estudo com 1134 cães foi confirmada a utilidade do limite de 900 pmol/L para diferenciar animais com doença cardíaca de animais com doença respiratória ou saudáveis. No entanto, neste estudo a sensibilidade foi de apenas 68,2% e a especificidade de 83% para um valor limiar de NT-proBNP de 874 pmol/L. Neste último estudo a média e a mediana da concentração plasmática de NT-proBNP também aumentou com o aumento da gravidade da doença (Ettinger, Farace, Forney, Frye & Beardow, 2012).

Este biomarcador pode ainda diferenciar entre animais com doença cardíaca e animais saudáveis. Assim, num estudo com 119 cães com DDCVM, 18 com cardiomiopatia dilatada e 40 saudáveis, uma concentração sérica de NT-proBNP >445 pmol/L discriminou, com 83,2% de sensibilidade e 90,0% de especificidade, os cães doentes dos saudáveis. Em cães com doença cardíaca, a concentração de NT-proBNP estava correlacionada com a frequência cardíaca, frequência respiratória, dimensão ecocardiográfica do coração e função renal (Oyama, Fox, Rush, Rozanski & Lesser, 2008b). Foi descoberto que as concentrações de NT-proBNP estão frequentemente aumentadas para níveis sugestivos de doença cardíaca, e ocasionalmente compatíveis com ICC, em cães com taxa de filtração glomerular diminuída mas sem evidências de doença cardíaca. Este achado, juntamente com o elevado grau de variabilidade semanal detectada nas concentrações de NT-proBNP tanto em plasma como em soro em cães saudáveis, forma um argumento forte no sentido de recomendar alguma precaução na interpretação dos resultados deste biomarcador (Raffan et al., 2009; Kellihan, Oyama, Reynolds & Stepien, 2009).

A endotelina-1 é outro biomarcador de interesse pois está aumentada em cães e gatos com ICC. Um estudo refere um valor limiar de 0,478 fmol/mL, com sensibilidade de 85,7% e especificidade de 80,8%, na diferenciação de causas cardíacas e extra cardíacas de dispneia em cães (Prosek, Sisson, Oyama & Solter, 2007).

A lesão do miocárdio leva à libertação de troponinas para a circulação, pelo que estas podem ser também utilizadas como biomarcadores em cães com DDCVM. Num estudo que avaliou 81 cães com diferentes graus de gravidade de DDCVM, a troponina-I mostrou uma associação com a gravidade da doença, sendo que os cães com DDCVM grave apresentavam concentrações superiores aos que sofriam de doença ligeira e moderada. Em animais com doença moderada a grave a concentração de troponina-I também foi superior à detectada em animais saudáveis, mas é necessária alguma precaução na interpretação de resultados quando se utiliza este biomarcador pois as concentrações de troponina-I mostraram igualmente um aumento significativo com a idade dos animais (Ljungvall et al., 2010).

Resta ainda considerar a serotonina, que tem sido implicada no desenvolvimento de patologia valvular em humanos, em modelos animais e em cães com DDCVM. Os resultados de um estudo indicam que os cães com DDCVM e os cães da raça CKCS, que estão bastante predispostos a desenvolver a doença, têm concentrações séricas de serotonina superiores às de cães saudáveis de raças grandes. Apesar de estes resultados sugerirem um papel potencial da serotonina na fisiopatologia da DDCVM em cães, especialmente nos da raça CKCS, são necessários mais estudos para validar a sua possível utilização como biomarcador cardíaco (Arndt et al., 2009).

3.8. Tratamento

Idealmente, o tratamento da DDCVM deveria deter a progressão da degenerescência valvular ou melhorar a função valvular por reparação cirúrgica ou substituição valvular. No entanto, nenhuma terapia médica provou ser capaz de alterar o curso da doença por inibir ou prevenir a degeneração valvular, e a abordagem cirúrgica não é habitualmente técnica, económica ou eticamente possível em cães. A terapia médica da DDCVM é então direccionada para obter uma melhoria da qualidade de vida, por melhoria dos sinais clínicos, e para o aumento da sobrevivência (Häggström et al., 2004).

O tratamento crónico de ICC causada por DDCVM envolve habitualmente um arsenal de drogas, entre as quais se incluem sobretudo diuréticos, tais como furosemida, torasemida, espironolactona e hidroclorotiazida; agentes inotrópicos positivos/ sensibilizadores do cálcio, tais como pimobendan e levosimendan; inibidores da enzima conversora de angiotensina; digoxina; agentes vasodilatadores, como a amlodipina e a hidralazina; e bloqueadores beta-adrenérgicos (Häggström, Höglund & Borgarelli, 2009).

Os diuréticos de ansa, representados principalmente pela furosemida e torasemida, constituem o suporte principal no tratamento da ICC devido à sua capacidade de reduzir a pressão hidrostática intravascular e reduzir os sinais clínicos associados à formação de edemas. Apesar de actualmente a furosemida ser o diurético de ansa mais amplamente utilizado em medicina veterinária, os resultados de um estudo recente sugerem que a torasemida é equivalente à furosemida no controlo dos sinais clínicos de ICC, sendo ainda provável que consiga promover uma diurese superior à furosemida. Outras vantagens da torasemida quando comparada com a furosemida são a sua maior duração de acção, menor susceptibilidade a resistência a diuréticos e propriedades antagonistas da aldosterona (Peddle et al., 2012). Um estudo provou recentemente a eficácia da furosemida em diminuir a pressão do AE em cães com RM, obtendo reduções de até $8,74 \pm 10,3$ mmHg com 4 mg/Kg IV e $6,59 \pm 4,98$ mmHg com 4 mg/Kg PO. A redução da pressão atrial esquerda foi proporcional à dose de furosemida administrada, e não houve diferenças significativas entre a via oral e a intravenosa para a mesma dose (Suzuki et al., 2011a).

Um grupo de investigadores descobriu que os animais com DDCVM apresentam mais alterações arteriais no miocárdio, pulmões e rins, e significativamente mais fibrose do miocárdio que cães controlo saudáveis (Falk, Jönsson, Olsen & Pedersen, 2006). Esta fibrose pode ser um efeito directo da aldosterona no miocárdio e endotélio vascular, de facto foi demonstrado em humanos e roedores que uma exposição crónica a concentrações elevadas de aldosterona promove fibrose em doentes cardíacos (Bernay et al., 2010). Num modelo experimental de insuficiência cardíaca, a espironolactona, um diurético poupador de potássio com efeito antagonista da aldosterona, provou contrariar a fibrose do miocárdio e prevenir complicações

como a fibrilação atrial (Yang et al., 2008). Outro estudo, que avaliou o efeito da espironolactona adicionada à terapia convencional de ICC, concluiu que a adição de espironolactona à terapia convencional em cães com RM moderada a grave, causada por DDCVM, diminui a probabilidade de agravamento da doença e o risco de morte ou eutanásia por causas cardíacas em 69% (Bernay et al., 2010). Os resultados deste último estudo foram no entanto muito criticados por diversos investigadores, que acreditam que a relevância clínica das conclusões obtidas está limitada pelo desenho do estudo, pela categorização dos doentes, pela definição de insuficiência cardíaca utilizada, pela heterogeneidade da gravidade de RM e insuficiência cardíaca dentro dos grupos do estudo, e pela baixa taxa de eventos relativa ao elevado número de animais que foram removidos do estudo (Kittleson & Bonagura, 2010). Permanece então por provar a eficácia da espironolactona em contrariar as alterações arteriais intramiocárdicas e a fibrose de substituição em cães com DDCVM, e se uma redução na fibrose do miocárdio está associada a um melhor prognóstico a longo prazo (Atkins & Häggström, 2012).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) são frequentemente prescritos a cães com DDCVM antes do aparecimento de ICC. A razão para esta estratégia terapêutica preventiva é que o SRAA desempenha um papel importante na regulação da pressão sanguínea e no equilíbrio hidroelectrolítico, e que a angiotensina II é um dos principais factores de crescimento do miocárdio (Häggström et al., 2009). Contudo, até à data, dois grandes estudos multicêntricos, o SVEP (2002) e o VetProof (2007), que compararam animais tratados com enalapril a outros a receber placebo, falharam em demonstrar uma diferença significativa entre os grupos placebo e enalapril no tempo decorrido desde o início do tratamento até ao aparecimento de sinais de ICC, independentemente de os cães terem evidências de cardiomegália ou não (Kvart et al., 2002; Atkins et al., 2007). Contrariamente, uma publicação sobre os efeitos do tratamento com benazepril em cães com DDCVM assintomáticos defende que este IECA atrasa o aparecimento de complicações cardíacas, nomeadamente ICC e morte, e prolonga o tempo de sobrevivência dos animais tratados (Pouchelon et al., 2008). Os resultados deste estudo foram no entanto posteriormente questionados por outros autores, que defendem que sendo um estudo retrospectivo, não randomizado e não cego, juntamente com falhas na análise estatística, na população estudada e na gestão e publicação dos dados, não se podem validar as conclusões obtidas (Kittleson, Rishniw & Pion, 2009). Por outro lado, os efeitos de diferentes IECAs associados a diuréticos no tratamento de cães com ICC secundária a DDCVM têm sido profundamente estudados e validados em medicina veterinária através de ensaios clínicos prospectivos, controlados com placebo.

O estudo IMPROVE demonstrou diversos benefícios clínicos e hemodinâmicos do enalapril, avaliados pela melhoria de parâmetros como a FC, a pressão arterial sistémica, a pressão

arterial pulmonar ou a presença e gravidade de edema pulmonar (The IMPROVE Study Group, 1995).

O estudo COVE obteve melhorias significativas nos animais que receberam enalapril para 14 parâmetros clínicos avaliados, comparativamente aos que receberam placebo. Houve também uma diferença significativa no número de cães que morreram ou foram removidos do estudo por progressão da doença, 31,4% no grupo placebo contra 15,1% no grupo enalapril (The COVE Study Group, 1995).

O grupo LIVE obteve um tempo médio até à falha do tratamento significativamente superior nos cães que receberam enalapril (159,5 dias) comparado aos que receberam placebo (86,6 dias) (Ettinger et al., 1998).

No estudo BENCH, o tempo médio de sobrevivência foi 2,7 vezes superior em cães tratados com benazepril (428 dias) quando comparado a cães que receberam placebo (158 dias). A taxa de sobrevivência após um ano de entrada no estudo foi de 49% com benazepril e de 20% com placebo. O benazepril, para além de melhorar a tolerância ao exercício e a condição global dos animais após 28 dias de tratamento, reduziu em 46% o risco de agravamento do grau de insuficiência cardíaca (para a classe ISACHC III) quando o tratamento foi iniciado cedo no decurso da doença (classe ISACHC II) (The BENCH Study Group, 1999).

Foi ainda confirmada recentemente a capacidade dos IECAs reduzirem ligeiramente a pressão no átrio esquerdo, é interessante reparar que após uma administração oral diária única pela manhã, a maior redução na pressão atrial esquerda foi observada durante a noite. Neste mesmo estudo observou-se também uma redução na pressão arterial sistólica e na resistência vascular periférica atribuídas ao tratamento com alacepril e enalapril (Ishikawa et al., 2010).

O pimobendan e o levosimendan actuam aumentando a afinidade para o cálcio das proteínas miofibrilares do miocárdio e suprimindo a actividade da fosfodiesterase III, o que resulta num aumento da força de contracção e vasodilatação, pelo que estas substâncias têm sido designadas de inodilatadores (Häggström et al., 2009). A lógica que sustenta a utilização de inodilatadores em doentes com DDCVM inclui o facto de os cães com esta condição desenvolverem disfunção sistólica nas fases avançadas da doença, e porque uma redução da pós-carga associada à dilatação arteriolar pode resultar num aumento do fluxo de ejeção e redução da fracção regurgitante (Boswood, 2010). Um dos primeiros ensaios clínicos com pimobendan obteve uma probabilidade 4 vezes inferior de os animais tratados com este agente e furosemida morrerem, serem eutanasiados, ou descontinuarem o estudo como consequência directa de agravamento da insuficiência cardíaca, quando comparados com animais tratados com ramipril e furosemida (Smith et al., 2005). Um outro estudo que comparou o tratamento com pimobendan ao tratamento com benazepril em cães com DDCVM, estando alguns animais de ambos os grupos a receber concomitantemente furosemida, obteve um tempo médio de

sobrevivência (morte ou falha no tratamento) significativamente superior para os cães a receber pimobendan (415 dias) comparativamente aos que não receberam este agente (128 dias). Neste mesmo estudo, a eficácia global do tratamento numa avaliação após 56 dias foi considerada muito boa ou boa em 86% dos animais tratados com pimobendan, comparativamente a apenas 25% dos cães a receber benazepril (Lombard, Jöns & Bussadori, 2006). Os resultados deste estudo vieram mais tarde a ser confirmados por outros investigadores que compararam um grupo de 124 cães com DDCVM a receber pimobendan juntamente com a medicação convencional, a outro de 128 cães que receberam benazepril associado à medicação convencional. Apesar de a proporção de cães nos quais o tratamento falhou, ou que morreram ou foram eutanasiados por causas cardíacas, nos tratados com pimobendan ser igual à dos cães a receber benazepril, o tempo médio de sobrevivência foi de 267 dias (122-523 dias) no grupo que recebeu pimobendan, comparado com apenas 140 dias (67-311) no grupo de benazepril (Häggström et al., 2008).

Num modelo experimental de RM aguda por ruptura de CT o tratamento com pimobendan provou ser capaz de promover uma diminuição das pressões do AE de uma forma dose-dependente. Para uma dose de 0,25 mg/Kg a redução observou-se apenas passados 4 dias, já para uma dose de 0,50 mg/Kg foi possível constatar uma redução superior um dia após a administração. Outros dados importantes obtidos neste modelo experimental foram um aumento do volume de ejeção e um aumento do débito cardíaco, juntamente com uma diminuição da resistência vascular sistémica, enquanto a FC e a pressão arterial sistólica se mantiveram inalteradas. Por fim houve uma diminuição das dimensões do VE e a gravidade de RM aparentemente diminuiu, de acordo com uma diminuição do rácio ARJ/LAA e do E-max (Suzuki et al., 2011b). Estas conclusões suportam ainda os resultados de um estudo que aponta benefícios terapêuticos ao pimobendan na HTP secundária a DDCVM. Possivelmente devido à sua capacidade de promover vasodilatação pulmonar, diminuição das pressões do AE, vasodilatação periférica e aumentar a contractilidade ventricular esquerda e direita, o pimobendan promoveu uma diminuição da gravidade de HTP a curto prazo avaliada por diminuição da velocidade do jacto de regurgitação tricúspide, diminuição da concentração de NT-proBNP e melhoria da qualidade de vida dos doentes. A longo prazo apenas se observou uma diminuição da velocidade do jacto de regurgitação tricúspide (Atkinson, Fine, Thombs, Gorelick & Durham, 2009).

Actualmente, alguns veterinários utilizam bloqueadores beta-adrenérgicos no tratamento de DDCVM pré-clínica e de outras doenças cardíacas. Contudo, até à data apenas um estudo retrospectivo foi publicado sobre este tema, e apesar de as conclusões obtidas serem relativamente favoráveis, sugerindo que a administração bi-diária de carvedilol é bem tolerada por cães nas fases mais iniciais da doença, as limitações óbvias inerentes a um estudo

retrospectivo impedem que se possam tirar quaisquer conclusões relativas ao efeito deste agente na sobrevivência dos animais (Gordon, Saunders, Hariu, Boggess & Miller, 2012). Segundo o conhecimento do autor, apenas um estudo de casos foi publicado sobre a administração crónica de carvedilol no tratamento de cães com DDCVM, sugerindo que apesar de não se verificar nenhuma alteração na activação simpática e variáveis ecocardiográficas ao longo de 3 meses de tratamento, pode haver um efeito benéfico na qualidade de vida, classificação funcional e redução da pressão arterial sistólica nestes animais. Apesar de este ser um estudo prospectivo, cego e controlado por placebo, apenas conta com 13 cães no grupo placebo e 12 no grupo carvedilol, havendo também alguma controvérsia em relação à dose terapêutica de carvedilol utilizada (Marcondes-Santos, Tarasoutchi, Mansur & Strunz, 2007).

Muitos especialistas são contra o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos em ICC aguda, pois estes podem exacerbar drasticamente a condição pela natureza dos seus efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos (Häggström et al., 2009).

A hidralazina exerce um efeito vasodilatador directo principalmente no músculo liso de arteríolas periféricas, e é utilizada para reduzir a pós-carga e aumentar o débito cardíaco (Uehara & Takahashi, 1998). De facto, vasodilatadores arteriais como a hidralazina ou a amlodipina têm o potencial de reduzir a RM e apesar de haver poucos estudos publicados sobre o seu uso, muitos especialistas recorrem a estes fármacos como agentes de recurso em situações de RM grave.

A digoxina, apesar da falta de provas científicas relativas à sua eficácia em cães com doença cardíaca de ocorrência natural, continua a ser uma das drogas mais prescritas em cães com DDCVM devido ao seu efeito antiarrítmico e neuromodulador (restabelece a sensibilidade dos baroreceptores podendo diminuir o tónus simpático e tem um efeito vagomimético). Contrariamente aos bloqueadores beta-adrenérgicos, a digoxina têm o benefício de ser cronotrópica negativa e inotrópica positiva, podendo ser útil para controlar a FC em alguns casos de ICC (Häggström et al., 2009).

Actualmente todo o paradigma de manejo médico da ICC tem vindo a ser alterado, com ênfase no bloqueio dos efeitos deletérios da resposta neuro-humoral ao débito cardíaco reduzido, na melhoria das condições hemodinâmicas com inodiladores e vasodilatadores puros, com o uso de novos diuréticos e novas formas de utilização de diuréticos (infusões contínuas de furosemida) (Atkins & Häggström, 2012). O manejo médico de cães com DDCVM é bastante complexo e deve ser adaptado ao indivíduo nas diferentes fases da doença, nesse sentido, um painel de especialistas do ACVIM publicou as suas recomendações consensuais, ou partilhadas pela maioria dos especialistas do painel, relativamente ao tratamento de cães nas diversas fases de classificação funcional da doença (anexo VIII). Para tal, foi desenvolvida uma nova escala de classificação funcional adaptada a partir da proposta em 2001 pelo Colégio

Americano de Cardiologia / Associação Americana do Coração para o tratamento de doença e insuficiência cardíaca em doentes humanos (anexo XIII) (Atkins et al., 2009). Estas recomendações foram revistas mais tarde por Atkins e Häggström (2012), que baseados nos vários ensaios clínicos publicados propõem a sua opinião na abordagem ao tratamento da DDCVM canina (Atkins & Häggström, 2012).

A complexidade inerente e os riscos associados a procedimentos cirúrgicos cardiovasculares obrigam a uma abordagem de equipas especializadas para obter consistentemente resultados positivos. As intervenções cirúrgicas na DDCVM são direccionadas à correcção das anomalias primárias dos folhetos valvulares e da dilatação *annular* secundária, através da substituição ou reparação da válvula mitral (Griffiths, 2010).

Os resultados do procedimento de substituição valvular parecem ser promissores de acordo com um estudo em que esta intervenção resolveu os sintomas de ICC em todos os animais que sobreviveram à intervenção, independentemente da presença de dilatação atrial e ventricular graves, disfunção sistólica e ICC de relativamente longa duração. Neste estudo foram submetidos a cirurgia 7 cães com DDCVM e 1 com cardiomiopatia dilatada, tendo morrido apenas um dos cães com DDCVM (Orton, Hackett, Mama & Boon, 2005). A reparação cirúrgica da VM, consistindo em anuloplastia mitral circunferencial e substituição artificial de CT, confere durabilidade e um desfecho clínico positivo a longo prazo, sem necessidade de antibioterapia prolongada. Segundo um estudo, este procedimento cirúrgico é considerado um tratamento eficaz para cães de raças pequenas com RM grave, levando a uma diminuição de sinais clínicos, redução da necessidade de tratamento médico e aumento da sobrevivência (Uechi, 2012). Contrariamente, um estudo que avaliou o procedimento de anuloplastia mitral parcial externa, concluiu que este estava associado a uma mortalidade perioperatória elevada, falhando em demonstrar sinais de palição clinicamente relevantes na maioria dos cães que sobreviveram à intervenção. Estes autores consideram assim que esta técnica não é uma opção viável para cães com DDCVM com sinais de ICC (de Andrade et al., 2011).

Em termos de manejo nutricional, muitos autores recomendam a restrição de sódio na dieta, mesmo em animais assintomáticos. Contudo, foi demonstrado que a restrição alimentar de sódio em cães assintomáticos promove a activação do SRAA, apesar de não ter sido provado que isto tenha efeitos adversos a longo prazo em cães com doença cardíaca. De resto, há estudos que demonstram efeitos hemodinâmicos positivos e melhoria de variáveis ecocardiográficas em cães com DDCVM alimentados com dietas enriquecidas com antioxidantes, ácidos gordos n-3, taurina, carnitina e arginina (Freeman, Rush & Markwell, 2006). De entre os vários métodos descritos para avaliar o sucesso do tratamento, a avaliação da frequência respiratória em repouso, feita em casa pelos donos, para além de ser um método simples provou ser a forma mais útil e fiável de o fazer (Schober et al., 2011).

3.9. Animais Assintomáticos - Factores de Progressão da Doença

Num estudo que incluiu uma população de 558 cães de 36 raças diferentes, mais de 70% dos animais assintomáticos com confirmação ecocardiográfica de DDCVM continuavam vivos ao fim do período de observação de 6,6 anos (Borgarelli et al., 2008). Numa população de 256 cães de 34 raças diferentes, todos com DDCVM das classes B1 (animais assintomáticos, sem sinais de remodelação cardíaca) e B2 (animais assintomáticos, com remodelação cardíaca) da escala ACVIM, o tempo médio de sobrevivência, independentemente da causa de morte, foi de 588 dias (75–1668). Neste último estudo, de 83 animais disponíveis para reavaliação 32 progrediram para uma fase mais avançada da doença, e apenas 12% das mortes durante o período de observação se consideraram ser devidas a causas cardíacas (Borgarelli et al., 2012). Outros autores referiram um período médio de sobrevivência de 768 dias (415-1120) para 59 cães assintomáticos de uma amostra de 73 animais com DDCVM, sendo que dos animais na fase pré-clínica da doença 82% ainda estavam assintomáticos 12 meses depois (Moonarmart et al., 2010). Num estudo que procurou avaliar a eficácia do tratamento com enalapril em atrasar o aparecimento de sinais de ICC em cães assintomáticos, o tempo médio em que os animais se mantiveram livres de sinais clínicos foi de 851 dias para os medicados com este IECA, e de 778 dias para os animais que receberam placebo (Atkins et al., 2007). Outro estudo com o mesmo objectivo, mas que incluiu apenas animais da raça CKCS, referiu que o tempo médio em que os animais assintomáticos que não receberam qualquer tratamento médico se mantiveram livres de sinais de ICC foi de $27,2 \pm 13,5$ meses (Kvart et al., 2002).

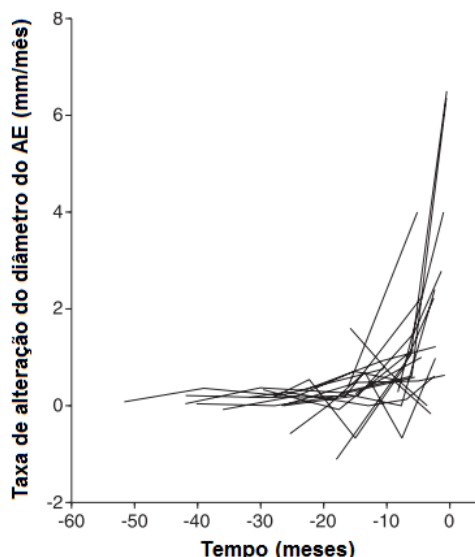
Actualmente é aceite pela maioria dos investigadores que algumas raças, como os CKCS, desenvolvem DDCVM em idades mais precoces que a maioria dos animais de outras raças (Häggström, Hansson, Kvart & Swenson, 1992; Beardow & Buchanan, 1993; Egenvall et al., 2006). Nas raças em que se estudou a hereditariedade da DDCVM, a idade de surgimento da doença foi demonstrada ser um carácter com influência poligénica (Swenson et al., 1996; Olsen et al., 1999), e os machos desenvolvem a doença em idades mais precoces que as fêmeas (Häggström et al., 1992; Pedersen et al., 1999; Serfass et al., 2006). Alguns factores de risco associados com a rápida progressão da DDCVM ligeira incluem a idade, o grau de RM (indicado pela intensidade do sopro e/ou pelo tamanho do jacto regurgitante avaliado ao Doppler de cor) e a gravidade das alterações valvulares (Häggström et al., 1992; Pedersen et al., 1999; Olsen et al., 2003; Borgarelli et al., 2008). A gravidade das alterações valvulares inclui a presença e o grau de PVM; diversos autores concluíram que a doença progride mais rapidamente em animais que apresentam esta anomalia, do que em animais com RM mas sem prolapso valvular. De igual modo, o grau de espessamento valvular também influencia o prognóstico a longo prazo (Pedersen et al., 1999; Olsen et al., 2003). Um estudo referiu um prognóstico relativamente favorável em cães com ruptura de cordas tendíneas (Serres et al.,

2007a); contudo, presumivelmente a maioria dos cães nesse estudo teria ruptura de cordas menores, pois a ruptura de CT principais está geralmente associada a um agravamento agudo da RM e a um mau prognóstico (Häggström et al., 2005). Os resultados de um estudo recente sugerem que a presença de tosse em animais com DDCVM nas fases iniciais é um indicador de maior probabilidade de progressão da doença. A descoberta ecocardiográfica de valores de E-max superiores a 1,2 e de um rácio LA:Ao superior a 1,4 também está associada a uma maior probabilidade de progressão para classes mais avançadas de insuficiência cardíaca (Borgarelli et al., 2012). A taxa de alteração do tamanho cardíaco pode igualmente ser um bom indicador de progressão da doença. Num estudo com 24 cães da raça CKCS, os valores de VHS, diâmetro do AE, diâmetro do VE no final da diástole e diâmetro do VE no final da sístole, quatro índices de tamanho do coração, aumentaram lentamente até cerca de 6 a 12 meses antes do aparecimento de ICC, aumentando substancialmente o seu valor absoluto e taxa de alteração quando a ICC estava iminente (ver gráfico 1) (Lord, Hansson, Kvarf & Häggström, 2010). Num estudo semelhante que avaliou o tamanho cardíaco apenas por radiografia torácica, o valor de VHS e, particularmente, o aumento de unidades VHS por mês, também provaram ser medidas úteis para prever o aparecimento de ICC. Os resultados deste estudo indicam que um aumento de 0,08 unidades VHS num mês está significativamente associado ao desenvolvimento de ICC (Lord, Hansson, Carnabuci, Kvarf & Häggström, 2011). Estes dois últimos estudos, apesar de apresentarem conclusões bastante interessantes, estão limitados pelo seu desenho retrospectivo. Posteriormente, um estudo prospectivo mais actual corroborou estas conclusões identificando 4 factores de risco para o desenvolvimento de ICC: os valores do rácio LA:Ao; a concentração plasmática de NT-proBNP; o rácio entre o diâmetro do VE no final da diástole e o diâmetro da aorta (LVEDD:Ao); e o número de unidades VHS. Concentrações de NT-proBNP > 1500 pmol/L, valores de rácio LVEDD:Ao > 3,0, aumentos do rácio LA:Ao e um VHS > 12 foram considerados factores de risco individuais para o desenvolvimento de ICC. Estes autores desenvolveram ainda uma equação de regressão que previu o primeiro episódio de ICC em 69,2% dos casos estudados (Reynolds et al., 2012):

$$\text{Probabilidade de ICC} = 1/(1 + \exp(-(-11,3 + (4,2 \times \text{LA:Ao}) + (0,0018 \times \text{NT-proBNP}))))$$

Valores elevados de NT-proBNP também foram considerados factores de risco na progressão da doença por outro estudo prospectivo, no qual em 72 cães assintomáticos com DDCVM, as concentrações deste biomarcador eram substancialmente superiores nos 10 animais que desenvolveram ICC num prazo de 12 meses, comparativamente aos cães que se mantiveram compensados (Chetboul et al., 2009).

Gráfico 1. Taxa de alteração do diâmetro do átrio esquerdo (AE) até ao momento em que se determina a presença de insuficiência cardíaca congestiva (Tempo 0) em meses (adaptado de Lord et al, 2010).

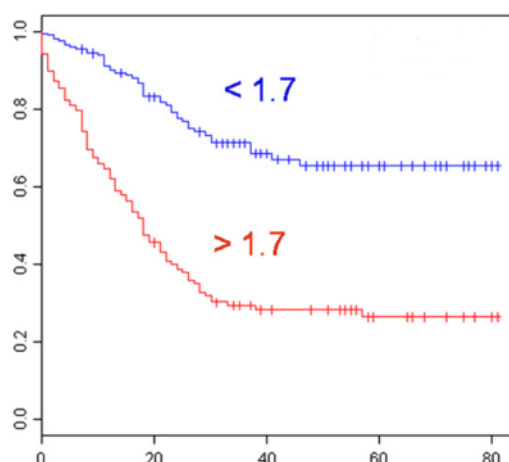


3.10. Animais com Sinais de Insuficiência Cardíaca Congestiva – Factores de Prognóstico

Para cães que progridem para ICC, o tempo de sobrevivência pode estar relacionado com diversos factores, incluindo a cooperação dos donos em dar a assistência adequada ao seu animal, o tratamento, possíveis complicações cardiovasculares como hipertensão pulmonar ou ruptura de CT, e a presença de doenças concomitantes (Borgarelli & Häggström, 2010). Apesar de os sinais clínicos associados à DDCVM geralmente serem progressivos, a maioria dos cães que desenvolvem ICC morrem ou são eutanasiados no espaço de um ano após o aparecimento dos primeiros sinais (Häggström et al., 2009). Quando todas as causas de morte são consideradas, o tempo médio de sobrevivência para cães nas classes II e III da escala ISACHC é de aproximadamente 28 meses e 9 meses respectivamente. Quando se consideram apenas as causas de morte associadas à progressão da doença cardíaca, o tempo médio de sobrevivência é de 33 meses para cães na classe II e de 9 meses para cães na classe III da mesma escala (Borgarelli et al., 2008). Os tempos de sobrevivência para animais em ICC também podem ser inferidos a partir dos dados existentes de ensaios clínicos. Num estudo que comparou a eficácia entre pimobendan e benazepril no tratamento de cães com ICC secundária a DDCVM, o tempo médio de sobrevivência para todos os animais foi de cerca de 6 meses (Häggström et al., 2008). Já um ensaio clínico que comparou o tratamento de cães em ICC com benazepril e placebo obteve um tempo médio de sobrevivência de 436 ± 57 dias para cães no grupo de tratamento, e de 151 ± 20 dias para os cães no grupo placebo (The BENCH Study

Group, 1999). As diferenças nos tempos de sobrevivência entre estes estudos podem estar relacionadas com diversos factores, incluindo critérios de inclusão diferentes, diferentes raças, tratamento e frequência de complicações (Borgarelli & Buchanan, 2012). Num estudo que incluiu cães com DDCVM de diversos graus, a receber ou não tratamentos variados, o tempo médio de sobrevivência para os animais que demonstravam sinais clínicos à entrada no estudo foi de 236 (23 – 448) dias (Moonarmart et al., 2010). Se por um lado o tempo de sobrevivência aumenta em animais tratados com pimobendan e IECAs, também se sabe que o tempo esperado de sobrevivência diminui à medida que aumenta a dose de manutenção de furosemida, à medida que diminui a tolerância ao exercício, e à medida que aumenta o tamanho do coração e a gravidade de RM (Borgarelli et al., 2008; Häggström et al., 2008). As variáveis específicas que têm sido associadas com uma diminuição do tempo de sobrevivência incluem a idade > 8 anos; episódios de síncope; FC > 140 bpm; dispneia; arritmias; classe de insuficiência cardíaca (ISACHC); dose de furosemida; ESVI > 30mL/m²; LA:Ao > 1,7; E-max > 1,2 m/s; e aumento bilateral dos folhetos mitrais (Borgarelli et al., 2008). Também têm sido descritos vários factores de risco independentes para todas as causas de mortalidade em cães com DDCVM; assim, um aumento de 0,1 unidades no diâmetro do VE no final da diástole normalizado para o peso corporal aumenta o risco de morte em cerca de 20% (4 – 37%), e um aumento de 100 pmol/L na concentração de NT-proBNP aumenta o risco de morte em cerca de 7% (2 – 11%) (Moonarmart et al., 2010). Outro estudo refere que, quando se consideram todas as causas de morte, a ocorrência de síncope, um rácio LA:Ao > 1,7 e um valor de E-max superior a 1,2 m/s são factores de risco independentes. Contudo, considerando apenas as mortes por causas cardíacas, apenas o rácio LA:Ao > 1,7 provou ser um factor de risco independente (ver gráfico 2) (Borgarelli et al., 2008). Um estudo recente demonstrou também que as taxas de alteração de algumas variáveis ecocardiográficas, como o diâmetro diastólico do VE, diâmetro sistólico do VE, rácio entre a espessura da parede livre do VE e o diâmetro do lúmen do VE, velocidade do jacto de regurgitação mitral, E-max, rácio entre o pico da onda E e o pico da onda A e rácio LA:Ao, um ano antes da morte dos animais, são maiores em cães que morrem por causas cardíacas do que em cães que morrem por outras causas (Hezzell, Boswood, Moonarmart & Elliott, 2012).

Gráfico 2. Sobrevivência em 558 cães com DDCVM com um rácio LA:Ao inferior a 1,7 e em cães com um rácio LA:Ao superior a 1,7 (adaptado de Borgarelli & Häggström, 2010).



Legenda. O eixo y indica a percentagem de animais vivos após o início do estudo; o eixo x indica o tempo decorrido, em meses, após o início do estudo. Como se pode constatar os cães sem dilatação do átrio esquerdo têm um tempo de sobrevivência significativamente superior.

3.11. Qualidade de vida em cães com DDCVM

Vários estudos demonstraram que a qualidade de vida relacionada com a saúde está comprometida em pessoas com doença cardíaca, e pensa-se que os vários sinais clínicos de ICC em cães, tais como a fraqueza, dispneia, anorexia, intolerância ao exercício, e síncope, afectam adversamente a qualidade de vida ou a percepção dos donos sobre a qualidade de vida dos seus cães. Tais alterações na qualidade de vida são importantes e podem inclusivamente influenciar o tempo de sobrevivência. Um estudo de pessoas com insuficiência cardíaca, por exemplo, demonstrou que o *score* de qualidade de vida era um factor independente de prognóstico do tempo de sobrevivência (Freeman et al., 2005). De igual modo, um estudo com donos de cães com ICC que tinham sido eutanasiados descobriu que a maioria dos donos considerava que os seus cães tinham uma qualidade de vida razoável (26%) ou fraca (53%) nas duas semanas que antecederam a eutanásia, e 13% dos donos consideraram que a má qualidade de vida foi o factor mais importante na decisão de optar pela eutanásia dos seus cães (Mallery, Freeman, Harpster & Rush, 1999).

Foi conduzido recentemente um estudo que procurou avaliar as percepções e prioridades de donos de cães com doenças cardíacas em relação à qualidade de vida dos seus animais. Quando foi pedido aos donos que classificassem o balanço ideal entre qualidade de vida e longevidade dos seus animais, 87,5% indicaram uma preferência por elevada qualidade de vida mas baixo tempo de sobrevivência. Mais, 87% dos donos estariam dispostos a trocar tempo de sobrevivência de modo a alcançar uma qualidade de vida perfeita para os seus cães com

doença cardíaca, sendo que mais de metade dos donos indicaram estar dispostos a trocar 6 meses de tempo de vida do seu cão para preservar ou recuperar uma elevada qualidade de vida. Outra preocupação demonstrada pela maioria dos donos foi a sua incapacidade para avaliar objectivamente se o seu cão estava a sofrer ou não (Oyama et al., 2008a).

Estas observações também são verdade para donos de gatos, como foi constatado por um estudo em que 93% dos donos estariam dispostos a trocar tempo de sobrevivência por qualidade de vida dos seus gatos com doença cardíaca (Reynolds et al., 2010).

Tanto para os donos como para os veterinários, a decisão de trocar tempo de sobrevivência por qualidade de vida em animais com doença cardíaca não é um exercício meramente académico, na medida em que os veterinários dispõem da possibilidade de realizar eutanásia nos seus doentes (Oyama et al., 2008a).

Para além dos efeitos no tempo de sobrevivência, a qualidade de vida pode igualmente ser um ponto-chave no sucesso ou fracasso do tratamento médico ou cirúrgico dos doentes. Deste modo, as avaliações de qualidade de vida podem ser utilizadas para otimizar planos terapêuticos para doentes individuais, e podem ter implicações importantes na cooperação dos donos (Freeman et al., 2005).

Como se pode constatar pelos pontos anteriores, os factores de progressão da doença e factores de prognóstico têm sido amplamente estudados em cães com DDCVM, curiosamente a qualidade de vida raramente é usada como um parâmetro em estudos veterinários. Um melhor conhecimento sobre a qualidade de vida dos cães com doença cardíaca poderia contribuir para que veterinários e donos se unissem em direcção a objectivos comuns, para dessa forma melhor servir tanto os interesses do cliente como do doente (Oyama et al., 2008a).

4. Desenvolvimento Experimental: Correlações Entre Achados Ecocardiográficos e Parâmetros de Qualidade de Vida em Cães com Doença Degenerativa Crónica da Válvula Mitral

4.1. Introdução

As doenças cardíacas são uma causa comum de morbilidade e mortalidade em cães. Estudos recentes indicam que as doenças cardíacas são responsáveis por aproximadamente 8% da mortalidade global em cães com menos de 10 anos de idade, o que faz das doenças cardíacas a quarta principal causa de morte nestes animais, após doenças neoplásicas, trauma e doenças não diagnosticadas (Egenvall et al., 2006). Como descrito ao longo das páginas anteriores, a DDCVM é uma doença crónica com uma progressão ao longo de anos, que evolui de uma RM ligeira não associada a sinais clínicos até uma RM grave acompanhada de sinais de ICC. Como a doença afecta cães de meia-idade a idosos, nem todos os animais chegam a progredir até ICC antes de sucumbirem de outras comorbidades ou idade avançada (Häggström et al., 2009). Através da procura de correlações entre variáveis ecocardiográficas e parâmetros de qualidade de vida avaliados pelos donos, este estudo pretende obter um melhor conhecimento sobre as implicações das diversas alterações fisiopatológicas da DDCVM na qualidade de vida dos doentes. A associação entre variáveis ecocardiográficas e parâmetros de qualidade de vida poderá também permitir ao veterinário avaliar objectivamente o impacto da doença na vida dos doentes, servindo deste modo como uma ferramenta para melhor informar os donos e, possivelmente, melhor planificar as estratégias terapêuticas, considerando não só o prolongamento da sobrevivência dos animais como também a manutenção de uma qualidade de vida aceitável.

4.2. Materiais e Métodos

4.2.1. Desenho Experimental

O estudo foi desenhado como uma investigação prospectiva, envolvendo cães com um diagnóstico ecocardiográfico de DDCVM e os seus donos. Todos os cães incluídos no estudo foram sujeitos a exame físico completo, e a exame ecocardiográfico devido à detecção prévia de um sopro cardíaco, identificação de sinais clínicos possivelmente associados a doença cardiovascular, ou ambos. Foram estabelecidos como critérios de inclusão a identificação ecocardiográfica de espessamento dos folhetos da VM e de qualquer grau de RM ao Doppler de cor, com ou sem PVM. Todos os animais incluídos no estudo tinham a vacinação e desparasitação em dia, e nenhuma das fêmeas demonstrava sinais de cio no momento de

realização da ecocardiografia. Para além disso os donos teriam que estar disponíveis para o preenchimento de um questionário enviado por correio electrónico. Como critérios de exclusão consideraram-se a presença de doenças concomitantes, qualquer medicação actual ou anterior direccionada ao tratamento da DDCVM, e a não disponibilidade dos donos para o preenchimento do questionário.

4.2.2. Ecocardiografia

Foi realizado um exame ecocardiográfico⁴ completo a todos os cães, que incluiu avaliação transtorácica em modo 2B, modo-M e Doppler, com uma sonda de 5,0 – 7,5 MHZ. Nenhum animal foi sedado para o exame, e todos os exames ecocardiográficos foram acompanhados de electrocardiograma simultâneo. As gravações de modo-M foram obtidas através da vista paraesternal direita em eixo-curto, com o cão posicionado em decúbito lateral direito, e as gravações em modo 2B foram obtidas de acordo com as técnicas descritas na bibliografia de referência (Boon, 2011c). A presença de PVM e espessamento dos folhetos da válvula foi avaliada através da vista paraesternal direita de eixo-longo, vista paraesternal direita de 4 câmaras e vista apical esquerda de 4 câmaras. Definiu-se PVM como o deslocamento sistólico de um ou ambos os folhetos mitrais em direcção basal ao *annulus* mitral, observado pelo menos em duas destas vistas. A presença de RM foi avaliada por Doppler de cor na vista paraesternal direita de eixo-longo e na vista apical esquerda. As outras variáveis calculadas foram a fracção de ejeção (EF%), a fracção de encurtamento (FS%), o rácio ARJ/LAA, o padrão de fluxo transmitral (PFTM), o pico de velocidade da onda E (E-max), o tempo de desaceleração da onda E (DT_E), o rácio entre o pico da onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico (E:IVRT), o rácio entre o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro da raiz da aorta (LA:Ao) e o rácio entre o diâmetro interno do ventrículo esquerdo no final da diástole e o diâmetro da raiz da aorta (LVEDD:Ao). Como alguns animais apresentavam um jacto de RM excêntrico não foi possível utilizar o método PISA para calcular a fracção regurgitante, tendo-se recorrido ao método ARJ/LAA para semi-quantificar a gravidade de regurgitação mitral. Todas as medições ecocardiográficas foram realizadas por um observador experiente⁵.

4.2.3. Questionário de Qualidade de Vida

O questionário relativo aos parâmetros de qualidade de vida, apresentado no anexo IX, foi realizado através de uma ferramenta disponível na internet (<http://docs.google.com>). O desenvolvimento do questionário baseou-se numa revisão da literatura veterinária, seleccionando questões relacionadas com os sinais clínicos de doenças cardíacas em cães

⁴ GE Healthcare, LOGIQ e[®] compact ultrasound system

⁵ Dr. Rui Miguel de Oliveira Gomes Máximo

(p. ex. tosse, tolerância ao exercício, e alterações no apetite e hábitos de sono) (International Small Animal Cardiac Health Council, 1999; The IMPROVE Study Group, 1995; The COVE Study Group, 1995; The BENCH Study Group, 1999). Foram identificados 7 pontos que poderiam ser usados para avaliar a percepção dos donos do grau em que os sinais clínicos de doença cardíaca estavam a afectar o conforto ou sociabilidade do seu cão (p. ex. por fazer o cão comer menos do que o habitual, estar menos disposto a passear, interagir menos com os donos, mostrar desconforto durante o sono, ter tosse, desmaiar, e cansar-se mais do que o habitual). Finalmente, foi proposto aos donos que classificassem globalmente, na sua percepção, a qualidade de vida dos seus cães. Excluindo as perguntas relativas à ocorrência de episódios de síncope (sim ou não), ocorrência e frequência de tosse (6 respostas possíveis segundo a gravidade, sendo classificada de 0 a 5) e tolerância ao exercício (5 respostas possíveis segundo a gravidade, sendo classificada de 0 a 4), todas as outras foram classificadas de 0 a 10, em que 0 = muito insuficiente e 10 = excelente. Por fim, através da soma ponderada dos valores das respostas dos donos, calculou-se para cada animal um *score* total de qualidade de vida, que varia numa escala de 5 a 88, em que 5 = muito má qualidade de vida e 88 = excelente qualidade de vida. Para o cálculo do *score* total, à ausência de síncope foram atribuídos 10 pontos e à presença 0 pontos, o mesmo foi feito para a dispneia sendo atribuídos 0 pontos aos animais dispneicos e 10 aos que não apresentavam dispneia; os valores das respostas relativas à tosse e à tolerância ao exercício foram multiplicados por 2 para ponderar em relação à escala de 0 a 10 usada nas restantes perguntas.

4.2.4. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o programa informático SPSS® Statistics version 19, da IBM®. Estatística descritiva foi usada para o género, idade, raça, peso corporal, frequência cardíaca, tipo de pulso femoral, tipo e intensidade de sopros cardíacos auscultados, presença e tipo de arritmias detectadas, presença de dispneia, síncope e classe de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACHC. As variáveis numéricas foram reportadas como média \pm desvio padrão. A associação entre as diversas variáveis foi calculada através do coeficiente de correlação de postos de Spearman, optando-se pela estatística não paramétrica devido ao reduzido número da amostra. Para todo o estudo estatístico considerou-se um intervalo de confiança de 95% (valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos). O coeficiente de correlação de postos de Spearman (ρ) avalia o grau de relação entre duas variáveis usando uma função monótona, sendo que um $\rho=1$ indica uma correlação monótona perfeita crescente, isto é, a variável dependente aumenta à medida que a variável independente aumenta; contrariamente, um $\rho=-1$ indica uma correlação monótona perfeita decrescente, ou

seja, a variável dependente diminui à medida que a variável independente aumenta. Um valor de $\rho=0$ indica que não há qualquer correlação entre as variáveis em estudo.

4.3. Limitações

Apesar do elevado número de cães com DDCVM acompanhados durante o período de recolha de dados para este trabalho, pelo facto de esta ser uma doença tendencialmente geriátrica, foi difícil encontrar animais que não apresentassem doenças concomitantes que pudessem influenciar a sua qualidade de vida. Adicionalmente, muitos animais estavam sujeitos a tratamentos médicos diversos no momento em que foram examinados, direccionados ao seu problema cardíaco ou não, que por poderem interferir com os resultados do estudo constituíram critério de exclusão. Foi então impossível reunir uma amostra muito significativa, o que obrigou à realização de testes estatísticos não-paramétricos. Os métodos estatísticos não-paramétricos colocam os resultados numa ordem de grandeza, e por esse motivo apenas medem a variabilidade dos resultados de uma forma indirecta. Pelo contrário, os testes paramétricos podem medir a proporção exacta da variabilidade total dos resultados que é devida a diferenças entre as situações experimentais, pelo que se pode afirmar que os testes não-paramétricos são menos exactos que os paramétricos. É importante referir também, que por limitações técnicas e económicas, nem sempre se pôde dispor de exames complementares de diagnóstico elementares, nomeadamente hemograma e bioquímica sanguínea básica, para ajudar a atestar a ausência de outras doenças nos animais incluídos no estudo. Um dos animais incluídos no estudo apresentava um sopro cardíaco direito relativo a uma ligeira regurgitação tricúspide mas sem sinais de hipertensão pulmonar, o que poderia ter constituído critério de exclusão por poder influenciar os resultados relativos à sua qualidade de vida. Em relação ao questionário sobre a qualidade de vida dos doentes que foi entregue aos donos, apesar de se ter que contar sempre com um certo grau de subjectividade nas respostas, foi publicado em 2005 um modelo de questionário para avaliar a qualidade de vida em cães com doença cardíaca, que foi validado e considerado fiável (Freeman et al., 2005). Por desconhecimento da existência do questionário atrás mencionado aquando da realização do estudo, o modelo utilizado foi desenvolvido pelo autor com base numa revisão da literatura veterinária, seleccionando questões relacionadas com os principais sinais clínicos de doença cardíaca em cães. A falta de validação do questionário utilizado poderá constituir uma limitação aos resultados apresentados. Também por limitações de ordem técnica e económica, não foi possível realizar radiografias torácicas aos animais incluídos no estudo. Por ser o único método disponível para determinar a presença de congestão e edema pulmonar, a radiografia torácica poderia ter acrescentado informações úteis aos resultados obtidos, nomeadamente por ajudar a explicar algumas das correlações encontradas.

4.4. Resultados

4.4.1. Características da Amostra

Foram incluídos na análise 18 cães de 9 raças diferentes: os animais de raça indeterminada foram os representados em maior número (n=6), seguiu-se a raça Caniche (n=3), as raças Yorkshire Terrier e Fox Terrier (n=2) e as raças Cão de Água Português, Chihuahua, Lulu da Pomerânia, Podengo Português e Shitsu (n=1). Em termos de género, a amostra distribuiu-se igualmente, com 9 machos e 9 fêmeas, e 94,4% (n=17) dos cães pesavam menos do que 20 Kg. A média de idades foi de $10,89 \pm 2,72$ anos (6 – 15 anos), evidenciando uma amostra geriátrica. Todos os animais apresentavam um sopro esquerdo apical sistólico característico, em 2 deles (11,1%) o sopro era de grau I/VI, em 9 (50%) de grau III/VI, em 6 animais (33,3%) era de grau IV/VI e apenas 1 (5,6%) apresentava um sopro de grau V/VI. Apenas um animal apresentava um sopro direito, sendo o mesmo apical sistólico de grau III/VI. A frequência cardíaca era <140 bpm em 12 cães e >140 bpm em 6, a maioria (n=15) tinha um pulso forte e concordante, 2 tinham pulso débil mas concordante e 1 tinha pulso débil não concordante. Cinco dos cães estavam em taquicardia sinusal e num animal foram detectadas extra-sístoles supraventriculares, todos os outros (66,7%) não apresentavam qualquer arritmia. Apenas 3 cães (16,7%) estavam dispneicos e só tinham sido referidos episódios de síncope num dos animais. Nove dos animais tinham doença assintomática, estando 5 (27,8%) na classe IA da escala ISACHC e 4 (22,2%) na classe IB. Os outros 9 animais apresentavam sinais de insuficiência cardíaca congestiva, estando 6 (33,3%) na classe II, 2 (11,1%) na classe IIIA e apenas 1 (5,6%) na classe IIIB da mesma escala de classificação funcional. A distribuição gráfica dos resultados referentes à caracterização da amostra pode ser consultada no anexo X.

4.4.2. Variáveis Ecocardiográficas

Em termos de variáveis ecocardiográficas, a média da relação LA:Ao da amostra foi de $1,80 \pm 0,48$ (1,17 – 2,90), com oito dos animais a apresentar um valor inferior a 1,7 para esta relação. O padrão de fluxo transmitral estava normal em 66,7% dos casos (n=12), indicativo de alteração da complacência ventricular num dos cães, pseudo-normal em dois, e três apresentavam um padrão restritivo. Apenas um cão tinha uma fracção de ejeção inferior a 40%, já a fracção de encurtamento estava compreendida entre 25 e 45% em 10 cães e era superior a 45% nos restantes 8. O valor de E-max era inferior a 1,2 m/s em 72,2% dos casos e superior a esse valor nos outros 27,8%. O tempo de desaceleração da onda E foi inferior a 80 ms em apenas 3 cães, sendo superior a este valor nos restantes animais da amostra (83,3%). O rácio E:IVRT foi inferior a 2,5 em 77,8% (n=14) dos casos e superior a esse valor nos restantes 22,2% (n=4). Onze animais (61,1%) demonstravam sinais de dilatação ventricular esquerda com um rácio

LVEDD:Ao > 2,0 enquanto os restantes 7 cães (38,9%) obtiveram um valor inferior a 2,0 para este rácio. Por último, o rácio ARJ/LAA foi inferior a 25% em metade das observações, estava compreendido entre 25 e 50% em 4 cães e foi superior a 50% nos restantes 5 animais. Estes resultados estão representados graficamente no anexo XI.

4.4.3. Parâmetros de Qualidade de Vida

No que toca à avaliação de qualidade de vida, a média do *score* total ponderado foi de $51,05 \pm 12,53$ (24,00 – 67,00) e a média do *score* atribuído pelos donos foi de $8,44 \pm 1,76$ (4 – 10). Em termos de parâmetros individuais a vontade de passear foi a que alcançou uma média mais alta, $8,33 \pm 2,47$ (3 – 10), seguindo-se o conforto nocturno com $8,28 \pm 2,44$ (3 – 10), a vontade de interacção com os donos com $7,50 \pm 2,41$ (4 -10) e o apetite com $7,17 \pm 2,77$ (1 – 10). Cinco dos donos responderam que o seu cão não tinha tosse (*score* 5), 2 responderam que o seu cão tossia uma vez por semana ou menos (*score* 4), 4 cães tossiam várias vezes por semana (*score* 3), 1 cão tossia todos os dias (*score* 2), 3 tossiam várias vezes por dia (*score* 1), e outros 3 tossiam várias vezes por dia e durante a noite (*score* 0). Relativamente à tolerância ao exercício 6 dos cães não demonstravam cansar-se mais do que o habitual (*score* 4), 4 mostravam mais cansaço do que o habitual após exercício intenso (*score* 3), outros 4 cansavam-se após um passeio mais longo/exercício moderado (*score* 2), 3 tinham dificuldade em tolerar passeios curtos/exercício ligeiro (*score* 1), e 1 dos cães estava ofegante mesmo durante o repouso (*score* 0). Consultar o anexo XII para a representação gráfica da distribuição dos resultados referentes aos parâmetros de qualidade de vida.

4.4.4. Correlações Entre Variáveis Ecocardiográficas e Parâmetros de Qualidade de Vida

4.4.4.1. Relação Átrio Esquerdo/Aorta

A relação LA:Ao é um indicador de dilatação atrial e aumento de pré-carga, nomeadamente de dilatação atrial esquerda, que está intimamente relacionado com a classificação funcional segundo a escala ISACHC dada a sua utilização como critério de distinção entre animais assintomáticos das classes IA e IB. Os resultados da análise estatística indicaram uma associação forte entre estas duas variáveis, com um $\rho = 0,908$ ($p < 0,001$). Um índice de correlação positivo e tão próximo da unidade indica que as duas variáveis estão associadas segundo uma função monótona quase perfeita, aumentando a classificação ISACHC dos animais quando aumenta o rácio LA:Ao (tabela 1).

Tabela 1. Média \pm desvio padrão da relação átrio esquerdo/aorta para cada classe de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACHC.

	ISACHC IA	ISACHC IB	ISACHC II	ISACHC IIIA	ISACHC IIIB
Relação LA:Ao	1,312 \pm 0,117	1,627 \pm 0,187	1,923 \pm 0,228	2,760 \pm 0,198	2,32

A relação LA:Ao mostrou ainda uma correlação estatisticamente significativa com diversas variáveis de qualidade de vida, obtendo sempre valores de coeficiente de correlação de Spearman negativos, o que demonstra o esperado decréscimo de qualidade de vida com o aumento progressivo do tamanho do átrio esquerdo. Foram então encontradas correlações entre o rácio LA:Ao e o *score* de tosse ($\rho = -0,802$; $p < 0,001$); a tolerância ao exercício ($\rho = -0,729$; $p = 0,001$); o *score* total de qualidade de vida ($\rho = -0,754$; $p < 0,001$); e o *score* de qualidade de vida atribuído pelos donos ($\rho = -0,546$; $p = 0,019$). Por fim foram também encontradas associações entre a relação LA:Ao e a presença de dispneia ($\rho = 0,646$; $p = 0,004$) e o tipo de pulso femoral ($\rho = 0,568$; $p = 0,014$), o que demonstra uma tendência para os animais com maior dilatação atrial esquerda desenvolverem dispneia e sofrerem uma deterioração na qualidade do pulso femoral. As correlações entre o rácio LA:Ao e os diversos parâmetros de qualidade de vida analisados estão representadas no gráfico 3.

Gráfico 3. Distribuição ordenada entre o rácio LA:Ao e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.

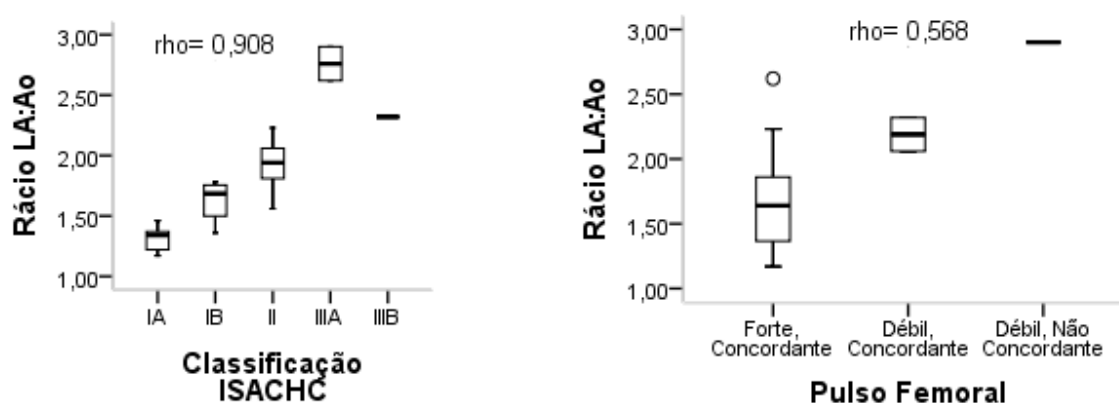
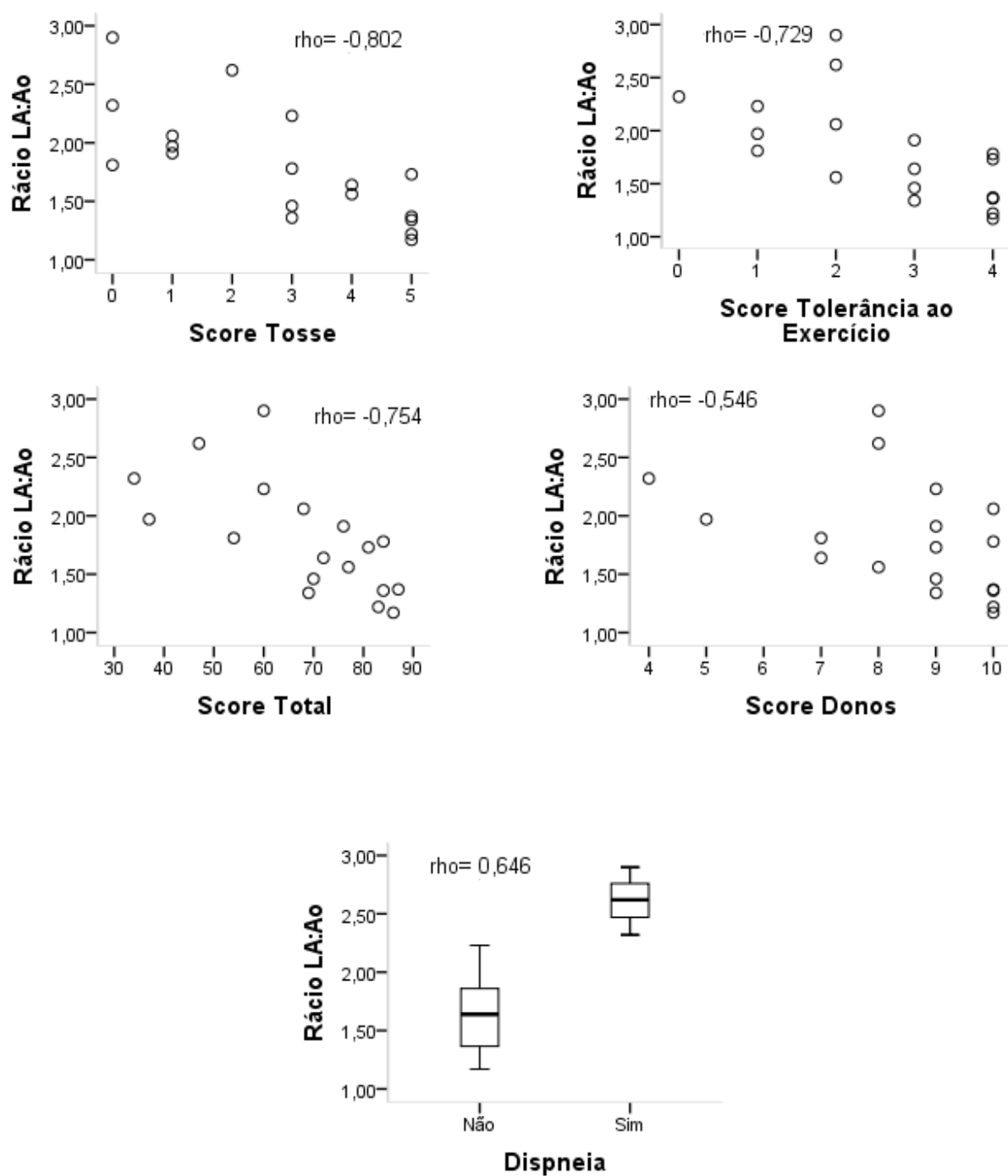


Gráfico 3. Continuação



4.4.4.2. Rácio Entre o Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo no Final da Diástole e o Diâmetro da Raiz da Aorta

Por ser também um indicador de dilatação de câmaras cardíacas por sobrecarga de volume, nomeadamente de dilatação ventricular esquerda, o rácio LVEDD:Ao apresentou uma correlação positiva ($\rho = 0,670$; $p = 0,002$) com o rácio LA:Ao. Não é então de estranhar que esta variável tenha demonstrado igualmente uma correlação positiva bastante significativa com a classificação de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACHC ($\rho = 0,831$; $p < 0,001$), e correlações negativas com os mesmos índices de qualidade de vida, com os quais o rácio LA:Ao está também associado negativamente. Por ordem decrescente de grau de importância, o rácio LVEDD:Ao obteve um $\rho = -0,729$ ($p = 0,001$) com o score de tosse; $\rho = -0,725$ ($p = 0,001$) com a tolerância ao exercício; $\rho = -0,616$ ($p = 0,007$) com o score total de qualidade de vida; e $\rho = -0,578$ ($p = 0,012$) com o score de qualidade de vida atribuído pelos donos. Em relação às variáveis dispneia e tipo de pulso femoral, contrariamente ao que se verificou com a relação LA:Ao, não foi encontrada qualquer correlação estatisticamente significativa com o rácio LVEDD:Ao. Deve referir-se, no entanto, que todos os animais dispneicos da amostra apresentavam um rácio LVEDD:Ao > 2 (gráfico 4).

Gráfico 4. Distribuição ordenada entre o rácio LVEDD:Ao e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.

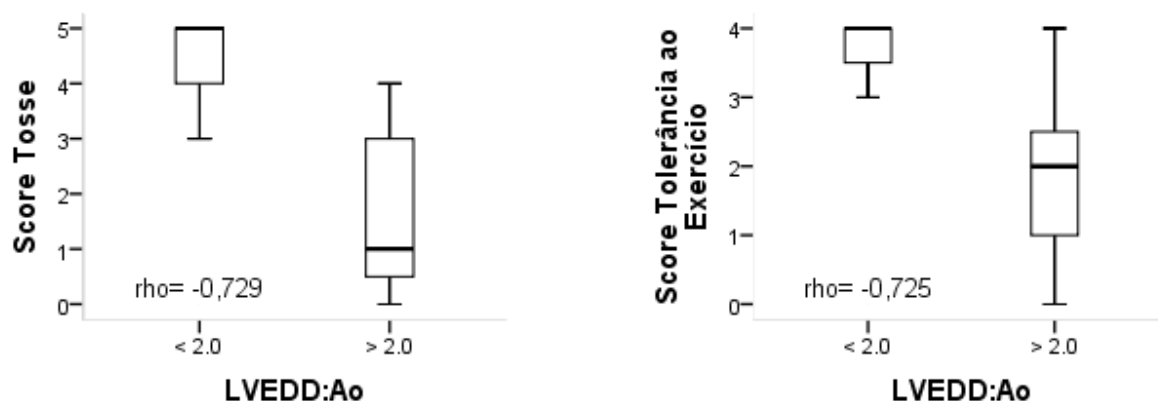
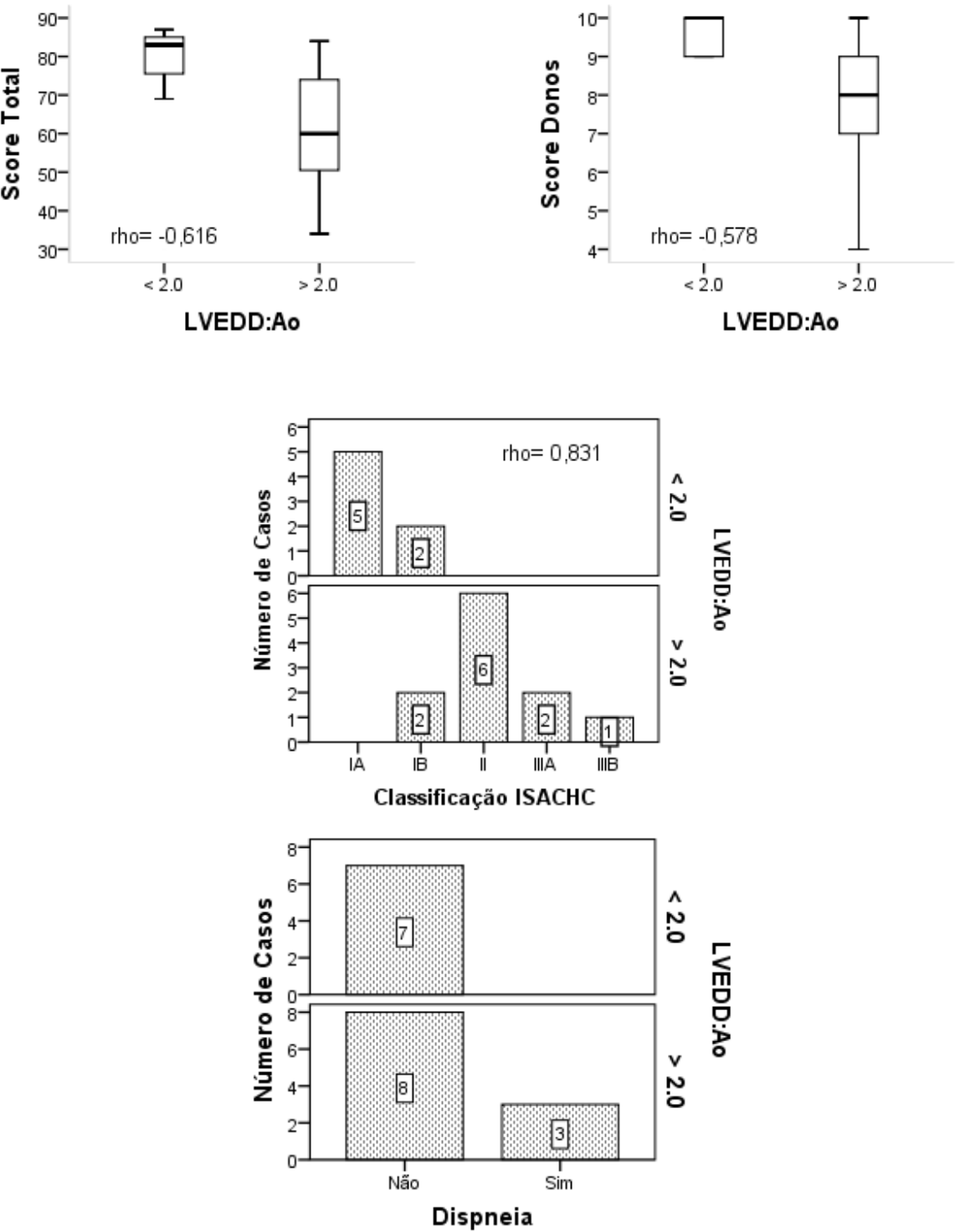


Gráfico 4. Continuação



4.4.4.3. Rácio ARJ/LAA

O rácio ARJ/LAA é um indicador sensível da gravidade de regurgitação mitral e, consequentemente, da gravidade da DDCVM. Para além de uma correlação positiva relevante com a classificação funcional dos doentes segundo a escala ISACHC ($\rho = 0,759$; $p < 0,001$), com a relação LA:Ao ($\rho = 0,796$; $p < 0,001$) e em menor grau com a relação LVEDD:Ao ($\rho = 0,597$; $p = 0,009$), foram encontradas correlações negativas importantes entre o rácio ARJ/LAA e vários parâmetros de qualidade de vida. O facto de as correlações entre o rácio ARJ/LAA e os parâmetros de qualidade de vida serem negativas sugere que, como seria esperado, a qualidade de vida dos animais sofre uma deterioração à medida que aumenta a gravidade de RM. O coeficiente de correlação encontrado entre o rácio ARJ/LAA e o score total de qualidade de vida ($\rho = -0,828$; $p < 0,001$) foi o mais significativo, seguindo-se as correlações com a tolerância ao exercício ($\rho = -0,738$; $p < 0,001$), com o score de qualidade de vida atribuído pelos donos ($\rho = -0,724$; $p = 0,001$), com o score de tosse ($\rho = -0,669$; $p = 0,002$), com a vontade de interacção com os donos ($\rho = -0,620$; $p = 0,006$), com o conforto nocturno ($\rho = -0,598$; $p = 0,009$) e por fim com o apetite ($\rho = -0,486$; $p = 0,041$). Adicionalmente encontrou-se um coeficiente de correlação positivo entre o rácio ARJ/LAA e a presença de dispneia ($\rho = 0,609$; $p = 0,007$), sugerindo que o aumento de gravidade da RM pode predispor os doentes a ficarem dispneicos. Como se pode observar no gráfico 5, todos os animais dispneicos incluídos no estudo tinham um rácio ARJ/LAA superior a 50%.

Gráfico 5. Distribuição ordenada entre o rácio ARJ/LAA e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.

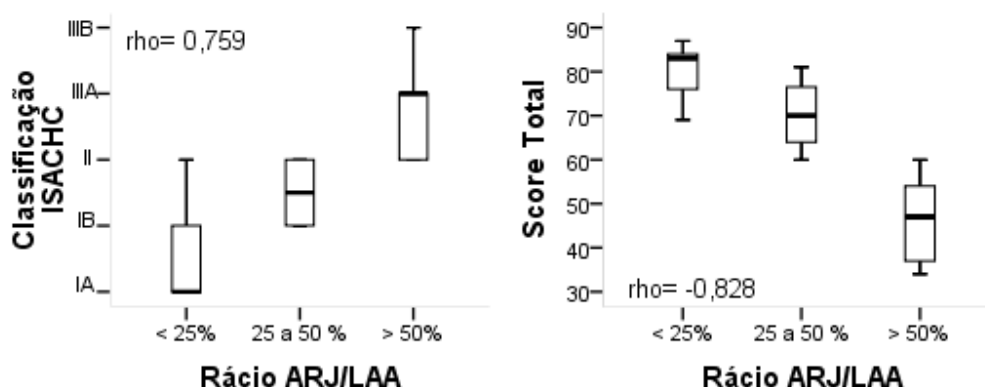
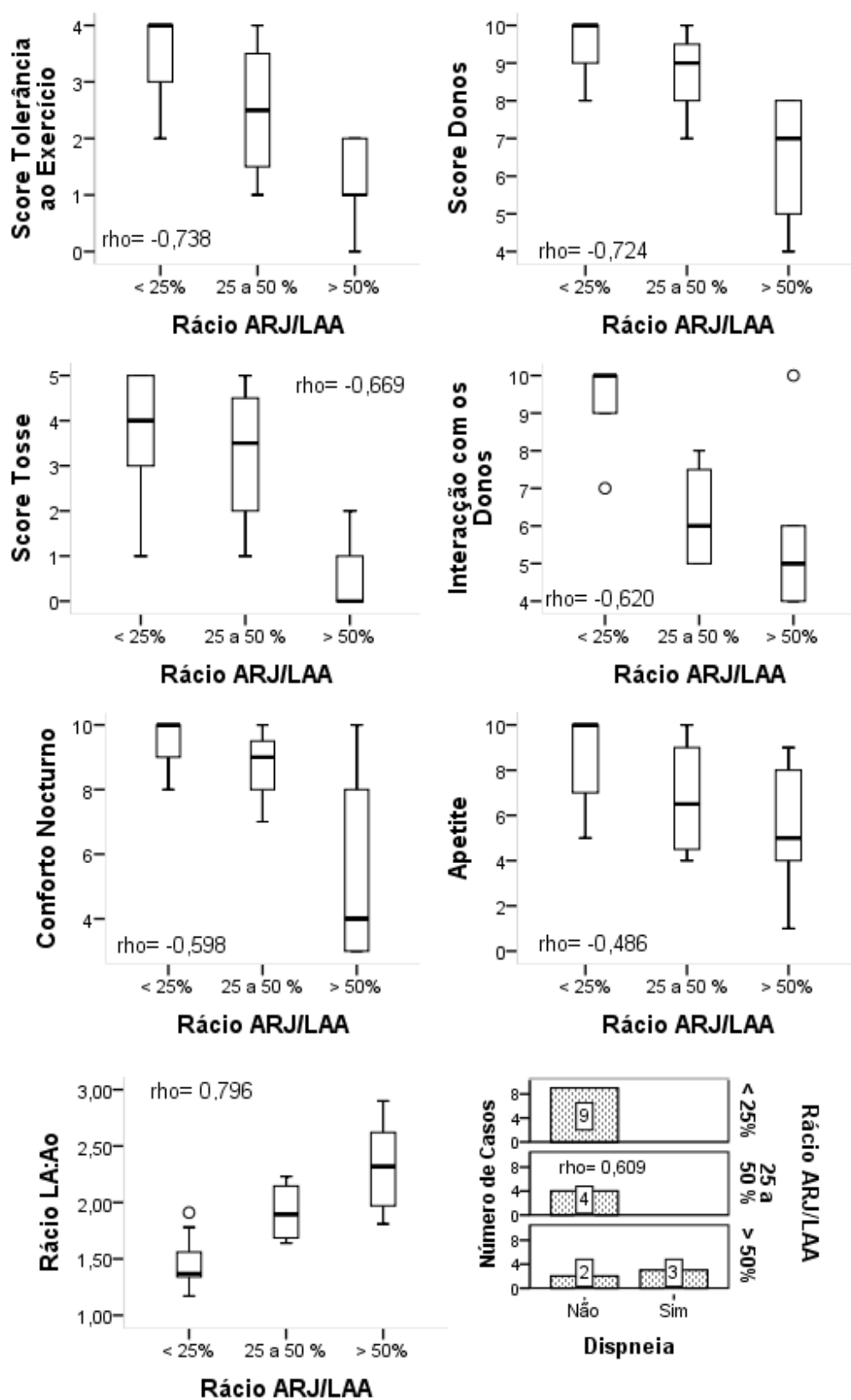


Gráfico 5. Continuação



4.4.4.4. Pico de Velocidade da Onda E

Como referido anteriormente, o pico de velocidade da onda E é utilizado como uma medida de função diastólica. Se bem que nas fases iniciais de disfunção diastólica possa haver diminuição dos valores de E-max, à medida que as pressões no AE sobem verifica-se um aumento paralelo das pressões de enchimento do VE e, conseqüentemente, um aumento dos valores de E-max. A análise estatística revelou uma correlação positiva, estatisticamente significativa, entre os valores de E-max e a classificação ISACHC ($\rho = 0,706$; $p = 0,001$), o rácio ARJ/LAA ($\rho = 0,845$; $p < 0,001$), e a presença de dispneia ($\rho = 0,721$; $p = 0,001$). Todas as outras associações encontradas entre o E-max e os diversos parâmetros de qualidade de vida obtiveram coeficientes de correlação negativos, também estatisticamente significativos, denotando a deterioração progressiva na qualidade de vida dos animais paralela a aumentos dos valores de E-max (gráfico 6). A correlação mais significativa encontrada foi com o score total de qualidade de vida ($\rho = -0,766$; $p < 0,001$); seguiram-se as correlações com o score de tosse ($\rho = -0,720$; $p = 0,001$), com o score de qualidade de vida atribuído pelos donos ($\rho = -0,716$; $p = 0,001$), com a tolerância ao exercício ($\rho = -0,678$; $p = 0,002$), e por fim com o conforto nocturno ($\rho = -0,542$; $p = 0,02$).

Gráfico 6. Distribuição ordenada entre o pico de velocidade da onda E e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.

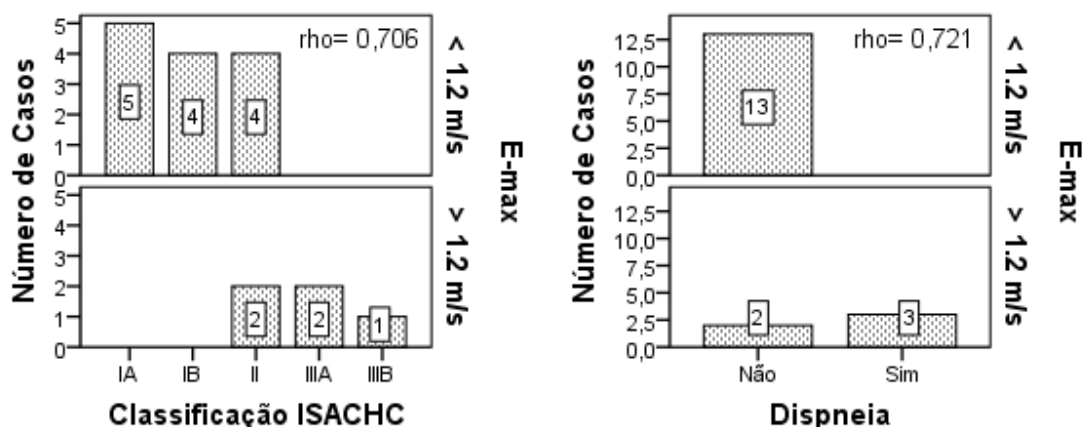
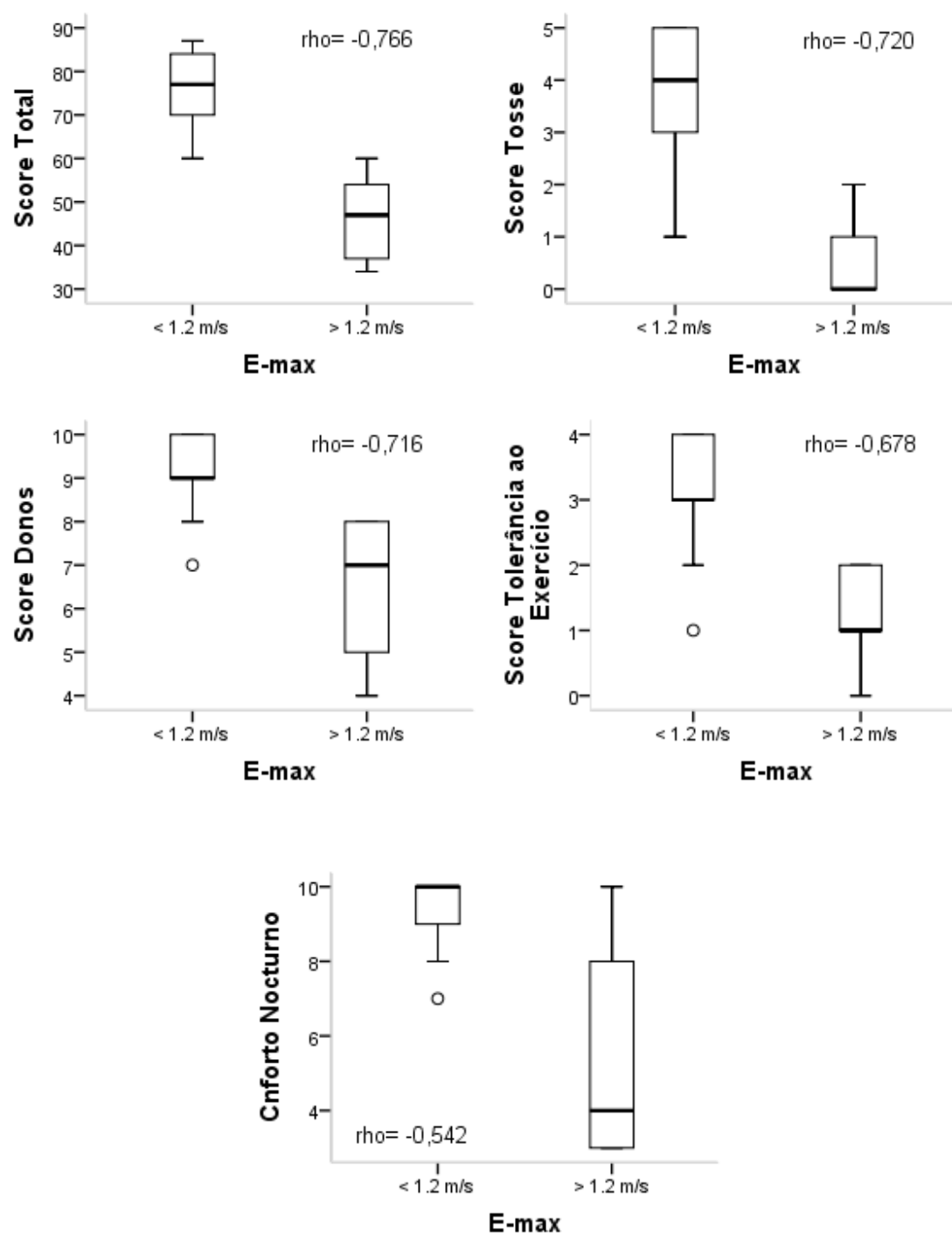


Gráfico 6. Continuação



4.4.4.5. Rácio Entre o Pico de Velocidade da Onda E e o Tempo de Relaxamento

Isovolumétrico

A análise estatística evidenciou uma forte associação entre os valores de E-max e do rácio E:IVRT ($\rho = 0,862$; $p < 0,001$), o que traduz a dependência deste rácio em relação ao E-max. Todas as restantes correlações encontradas para o rácio E:IVRT são referentes aos parâmetros com os quais também o E-max está associado, sendo no entanto menos significativas como o demonstram os valores de coeficiente de correlação de Spearman de menor ordem de grandeza (gráfico 7). O rácio E:IVRT apresenta então uma correlação positiva com o rácio ARJ/LAA ($\rho = 0,728$; $p = 0,001$), e em menor magnitude com a classificação funcional segundo a escala ISACHC ($\rho = 0,574$; $p = 0,013$) e com a ocorrência de dispneia ($\rho = 0,478$; $p = 0,045$). As restantes correlações, todas elas negativas, evidenciam o impacto do aumento do rácio E:IVRT na qualidade de vida dos doentes. A correlação com o score de tosse foi a mais significativa ($\rho = -0,710$; $p = 0,001$), seguindo-se as correlações com o score de qualidade de vida atribuído pelos donos ($\rho = -0,678$; $p = 0,002$), com o score total de qualidade de vida ($\rho = -0,657$; $p = 0,003$), com a tolerância ao exercício ($\rho = -0,651$; $p = 0,003$) e com o conforto nocturno ($\rho = -0,475$; $p = 0,046$).

Gráfico 7. Distribuição ordenada entre o rácio E:IVRT e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.

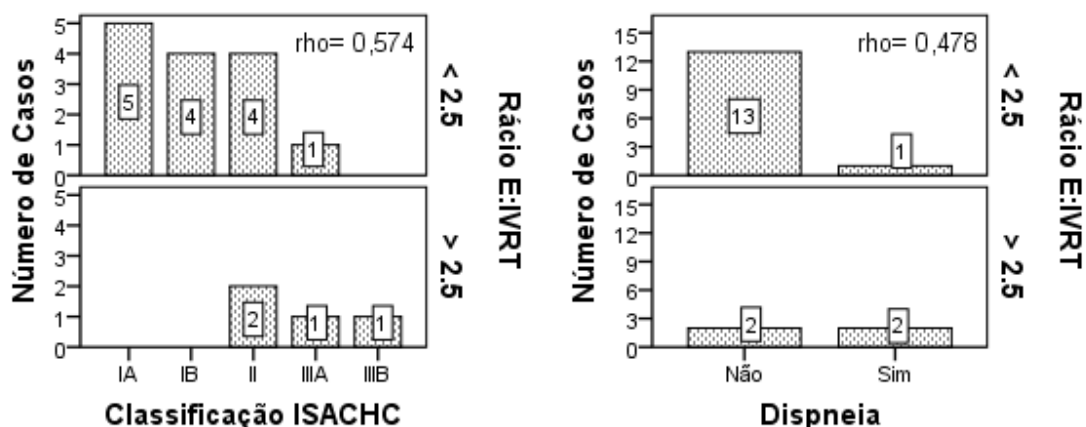
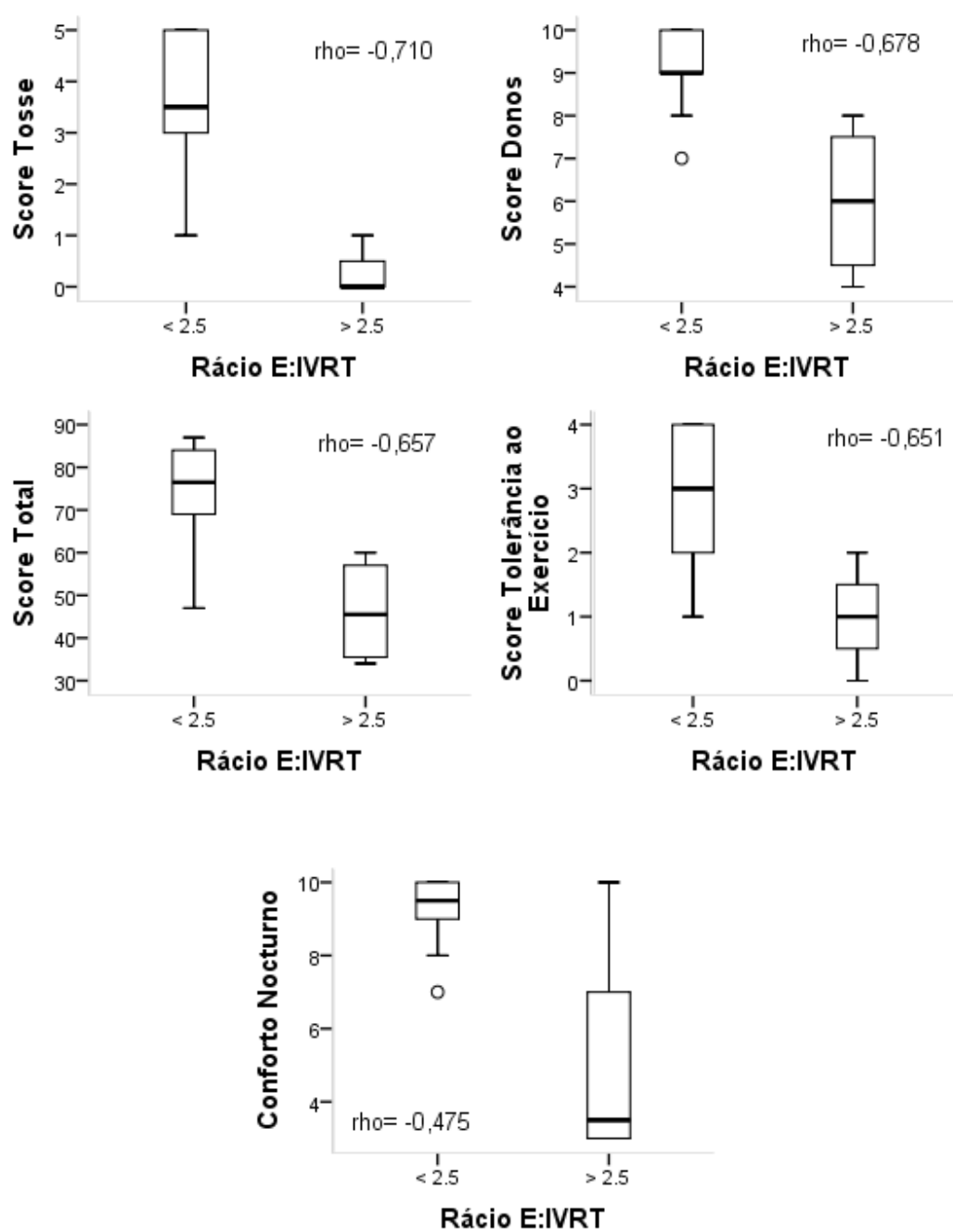


Gráfico 7. Continuação



4.4.4.6. Padrão de Fluxo Transmitral

Os resultados da análise estatística evidenciaram múltiplas correlações entre o padrão de fluxo transmitral e os parâmetros de qualidade de vida, sugerindo mais uma vez um possível impacto negativo da disfunção diastólica na qualidade de vida dos doentes com DDCVM (gráfico 8). Foram encontrados coeficientes de correlação positivos entre esta variável e a classificação de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACH ($\rho = 0,776$; $p < 0,001$), o rácio ARJ/LAA ($\rho = 0,864$; $p < 0,001$), e também com a ocorrência de dispneia ($\rho = 0,773$; $p < 0,001$). A correlação entre o PFTM e o score total de qualidade de vida foi significativa, com um $\rho = -0,790$ ($p < 0,001$), logo seguida em importância pela correlação com o score de tosse ($\rho = -0,778$; $p < 0,001$). A tolerância ao exercício foi outro parâmetro com o qual o PFTM se correlacionou negativamente, com um $\rho = -0,702$ ($p = 0,001$). Por último foram encontradas correlações menos significativas com o score de qualidade de vida atribuído pelos donos ($\rho = -0,590$; $p = 0,01$) e com o apetite ($\rho = -0,526$; $p = 0,025$).

Gráfico 8. Distribuição ordenada entre o padrão de fluxo transmitral e as diversas variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.

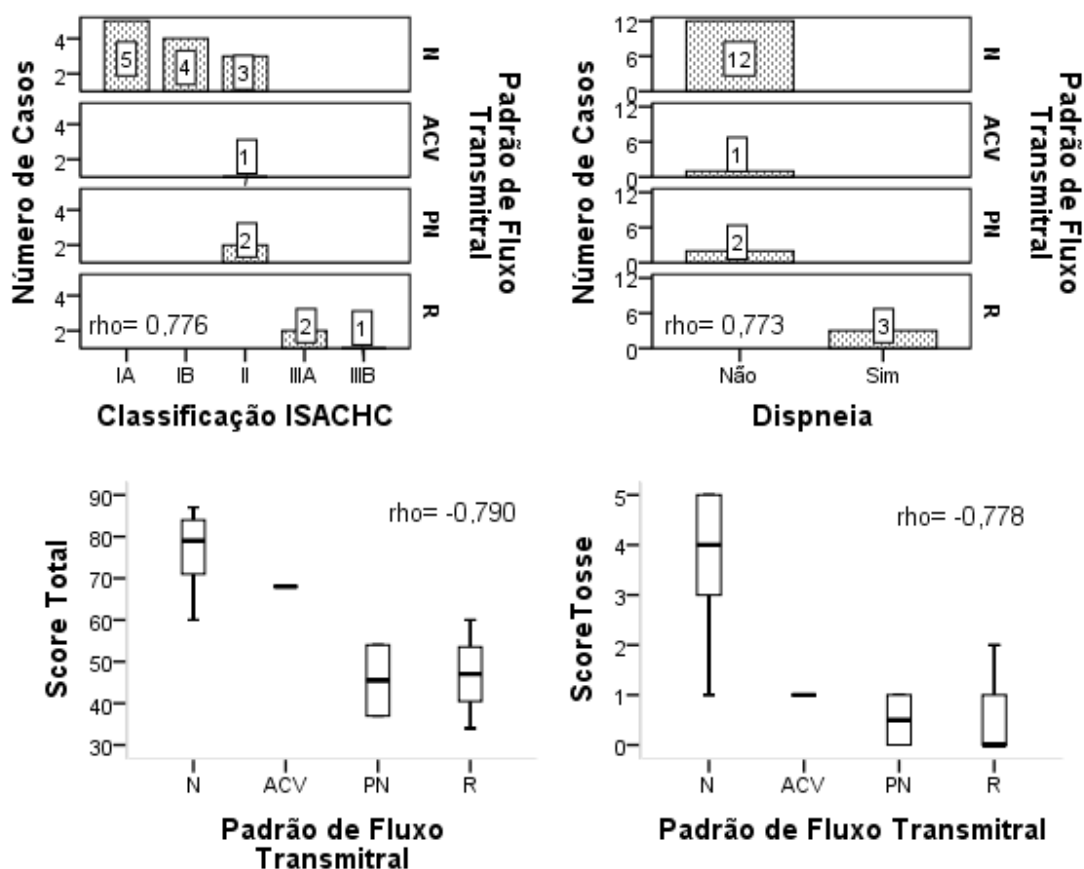
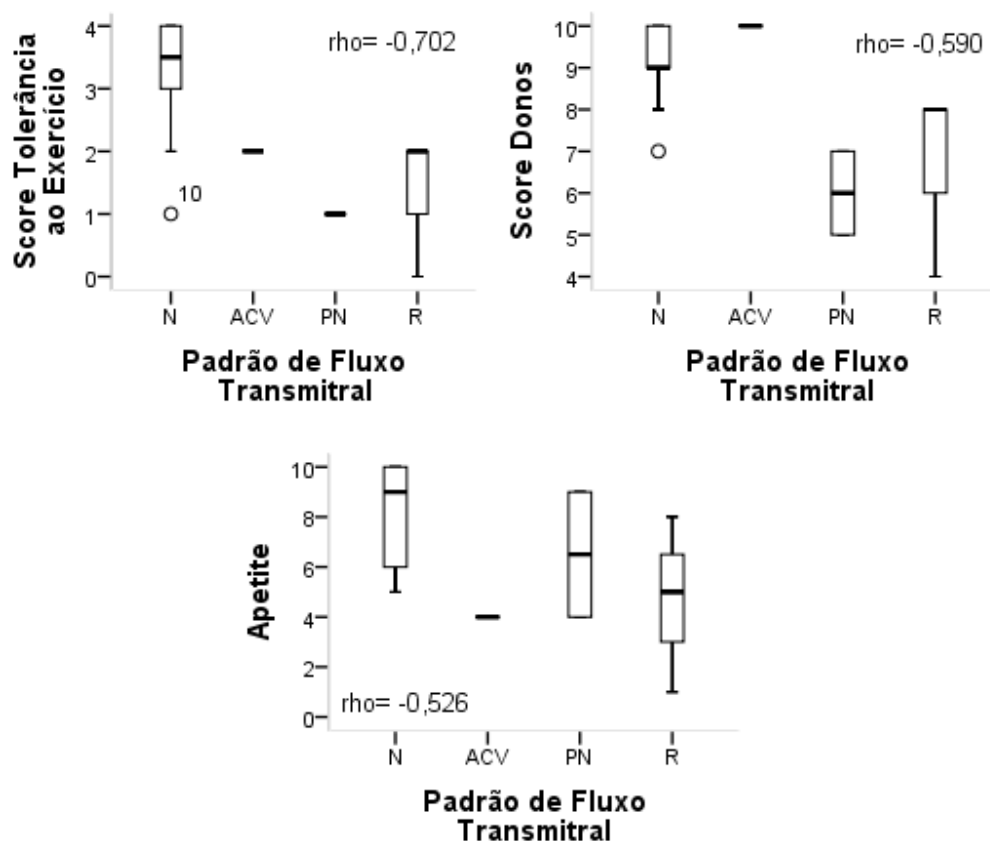


Gráfico 8. Continuação

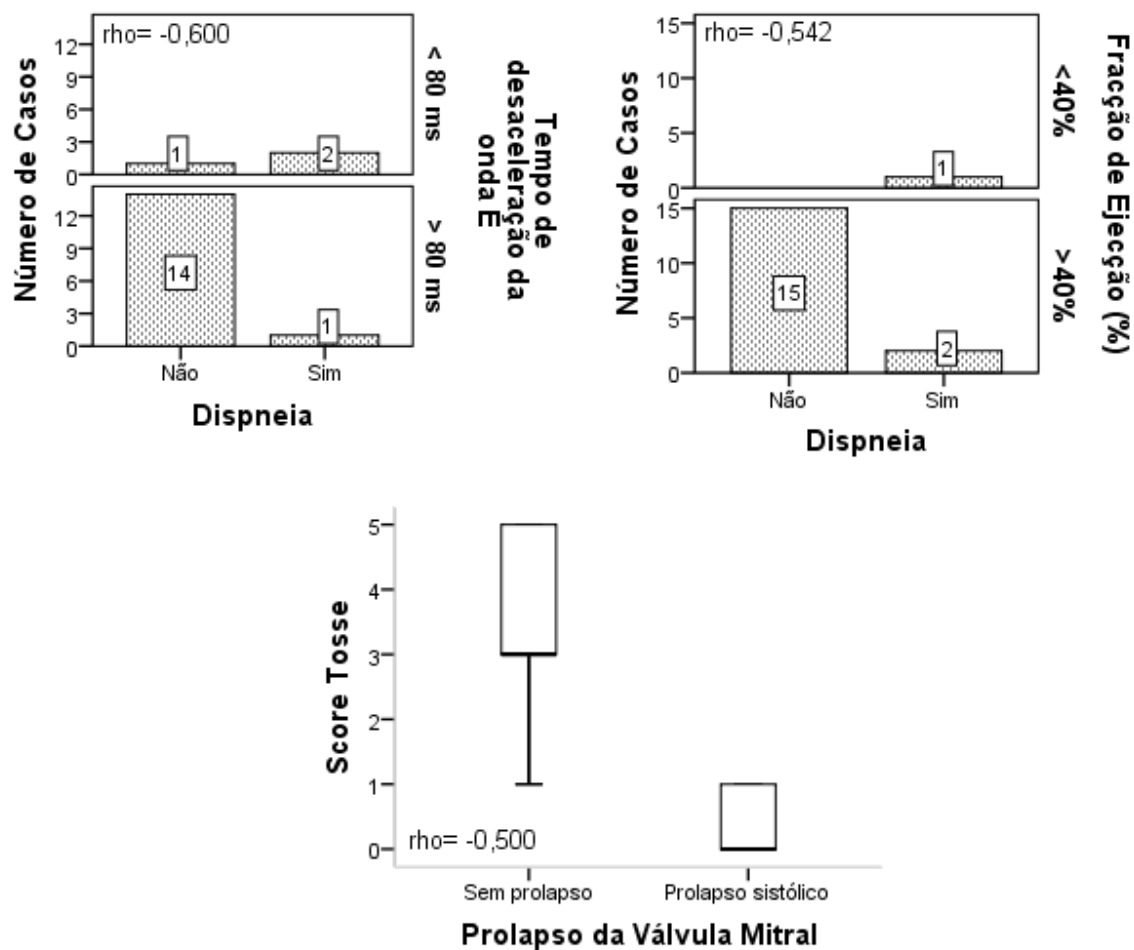


Legenda. N: Normal; ACV: Alteração da complacência ventricular; PN: Pseudo-normal; R: Restritivo

4.4.4.7. Outras Variáveis Ecocardiográficas

Relativamente às restantes variáveis ecocardiográficas em estudo apenas foram reveladas 3 correlações estatisticamente significativas (gráfico 9). O tempo de desaceleração da onda E e a fracção de ejeção apresentaram ambos uma associação ligeira com a ocorrência de dispneia, obtendo valores de coeficiente de correlação de Spearman de $-0,600$ ($p=0,008$) e $-0,542$ ($p=0,02$) respectivamente. Estes achados indicam que tanto a diminuição do tempo de desaceleração da onda E como a diminuição da fracção de ejeção estão associadas ao desenvolvimento de dispneia. O achado ecocardiográfico de prolapso da válvula mitral apenas se correlacionou com o score de tosse ($\rho = -0,500$; $p=0,034$). Não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre a fracção de encurtamento e as restantes variáveis do estudo.

Gráfico 9. Distribuição ordenada entre o tempo de desaceleração da onda E, a fracção de ejeção e o prolapso da válvula mitral, e as variáveis com as quais foram encontrados coeficientes de correlação significativos.



4.5. Discussão

Vários estudos até à data realizados têm referido tempos de sobrevivência e indicadores de prognóstico em cães com DDCVM (Häggström et al., 1992; Olsen et al., 2003; Beardow & Buchanan, 1993; Borgarelli et al., 2008; Borgarelli et al., 2012). Pelo contrário, apesar de relevante tanto na perspectiva clínica como na óptica dos donos, o impacto desta doença na qualidade de vida dos animais não é habitualmente considerado nos estudos e ensaios clínicos (Oyama et al., 2008a). Deste modo, a importância do presente estudo é documentar a influência de certas variáveis clínicas e ecocardiográficas na qualidade de vida de uma amostra de cães de diferentes raças, afectados pela DDCVM. Considerando todos os parâmetros em estudo, foram encontradas mais de 45 associações estatisticamente significativas, com diferentes graus de relevância, entre as diversas variáveis analisadas.

O rácio ARJ/LAA foi provavelmente a variável de maior destaque neste estudo, por ter obtido o maior número de diferentes associações, num total de 14, e por ter sido a variável independente com a correlação mais forte com 5 dos parâmetros de qualidade de vida em análise. Os resultados da análise estatística demonstraram que o rácio ARJ/LAA foi a variável com a correlação mais forte com o conforto nocturno, com a interacção com os donos, com o *score* de qualidade de vida atribuído pelos donos, com o *score* total de qualidade de vida e com a tolerância ao exercício. Foram ainda encontradas correlações fortes entre esta variável e a classificação funcional de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACHC, a relação LA:Ao, a relação LVEDD:Ao, o E-max, o rácio E:IVRT, o padrão de fluxo transmitral, o *score* de tosse e a ocorrência de dispneia. Por último, apesar do baixo coeficiente de correlação, o rácio ARJ/LAA provou também estar associada à diminuição de apetite nos animais doentes.

A regurgitação mitral é a principal manifestação da DDCVM, sendo responsável pela sobrecarga de volume associada à doença, com consequente remodelação de câmaras cardíacas, lesões de jacto e rupturas do átrio esquerdo, ruptura de cordas tendíneas e ICC (Fox, 2012). Por tudo isto, a gravidade de regurgitação mitral é um dos principais determinantes da progressão natural da doença, um dos principais factores de risco para o desenvolvimento de ICC, e um dos principais factores de prognóstico após o desenvolvimento de ICC (Häggström et al., 2009). Considerando estes dados, a estimativa da gravidade de RM através do cálculo do rácio ARJ/LAA constitui um ponto importante na avaliação ecocardiográfica de cães com DDCVM. Em vários estudos desenvolvidos em cães com DDCVM, a gravidade de RM correlacionou-se significativamente com parâmetros clínicos como a classe ISACHC ou o grau do sopro cardíaco, e também com diversos marcadores ecocardiográficos indirectos da gravidade da doença, incluindo o rácio LA:Ao e a pressão arterial pulmonar sistólica (Gouni et al., 2007; Chetboul et al., 2009; Serres et al., 2009). Parece então razoável assumir que a

gravidade de RM avaliada pelo rácio ARJ/LAA possa também ser um indicador importante da deterioração de qualidade de vida inerente à DDCVM, caracterizada neste estudo pelas associações encontradas entre esta variável e os parâmetros de qualidade de vida anteriormente descritos. Ao ser provavelmente o indicador ecocardiográfico mais específico da gravidade da doença, a gravidade de RM aparenta estar tão associada à deterioração da qualidade de vida dos cães como ao pior prognóstico descrito por outros autores (Borgarelli et al., 2008; Häggström et al., 2008). Como foi referido igualmente, Gouni et al. (2007) descreveram associações entre a gravidade de RM e diversos parâmetros clínicos e marcadores ecocardiográficos, nomeadamente um coeficiente de correlação de Spearman de 0,66 com a classificação ISACHC, e de 0,59 com a relação LA:Ao. Estes últimos valores não são muito díspares dos obtidos no presente estudo, que foram de 0,759 com a escala ISACHC e de 0,796 com a relação LA:Ao. As diferenças entre estes valores podem eventualmente ser explicadas pelo maior número da amostra no estudo de Gouni e colegas ($n=73$), e pelo diferente método ecocardiográfico utilizado na caracterização da gravidade de RM, tendo os últimos autores recorrido ao método PISA para calcular a FR%, enquanto neste estudo, por impossibilidade de calcular o PISA em todos os animais da amostra, se utilizou o método do rácio ARJ/LAA (Gouni et al., 2007). A correlação entre o rácio ARJ/LAA e a classificação ISACHC está de acordo com a preponderância que a gravidade de RM tem na progressão natural e prognóstico da DDCVM, e a associação entre o rácio ARJ/LAA e a relação LA:Ao sustenta a responsabilidade da RM na sobrecarga de volume e consequente remodelação de câmaras cardíacas que ocorre nesta doença. Esta última consideração pode ser fundamentada também pela correlação encontrada entre o rácio ARJ/LAA e a relação LVEDD:Ao, um indicador de dilatação ventricular esquerda (Sisson et al., 1999; Häggström et al., 2009; Dillon et al., 2012).

A correlação entre o rácio ARJ/LAA e a ocorrência de dispneia poderá ser explicada pela maior sobrecarga de volume, maiores pressões atriais esquerdas, e maior probabilidade de desenvolvimento de ICC em animais com RM mais grave, com a consequente manifestação de edema pulmonar e de todos os sinais congestivos relacionados, nomeadamente a tosse e a dispneia (Borgarelli & Buchanan, 2012; Lord et al., 2010).

A forte correlação encontrada entre o rácio ARJ/LAA e o *score* de tosse, denotando a maior ocorrência e gravidade de tosse associada a maiores jactos de RM, pode estar relacionada também com a compressão do brônquio esquerdo pelo AE dilatado nos animais com RM mais grave (Guglielmini et al., 2009). Vários autores referem que os animais com DDCVM mais avançada apresentam um comportamento ansioso e inquieto durante a noite, especialmente quando se posicionam em decúbito lateral (Häggström et al., 2005). Estão também descritas crises graves de ortopneia que ocorrem várias horas após o animal adormecer, sendo isto

conhecido por dispneia noturna paroxística. Quando estas crises são acompanhadas por sibilos respiratórios audíveis atribui-se a designação de asma cardíaca (Sisson et al., 1999). Poderão ter sido sinais como estes últimos a levar os donos dos cães com RM mais grave a referir maior desconforto noturno dos seus animais, resultando assim na associação encontrada neste estudo entre o rácio ARJ/LAA e o conforto noturno. Contudo, como o rácio entre o fluxo de ejeção e o fluxo regurgitante depende do rácio entre a impedância aórtica e a impedância ao fluxo regurgitante, alterações na resistência vascular sistémica ou alterações na pressão do átrio esquerdo poderão aumentar ou diminuir a RM, limitando deste modo as conclusões obtidas (Kittleson, 1998; Sisson et al., 1999).

Os resultados estatísticos obtidos na análise das correlações entre o rácio LA:Ao e as diversas variáveis em estudo permitem igualmente tecer algumas considerações interessantes. A dilatação do AE reflecte o grau de gravidade e cronicidade da RM, pelo que um rácio LA:Ao aumentado pode ser considerado um indicador de sobrecarga de volume do AE e de pressões aumentadas no AE (Borgarelli & Häggström, 2010).

Num dos estudos mais importantes sobre factores de prognóstico em cães com DDCVM, a relação LA:Ao foi a única variável a demonstrar um efeito significativo no tempo de sobrevivência quando apenas se consideraram as mortes por causas cardíacas (Borgarelli et al., 2008). A forte associação entre o rácio LA:Ao e a classificação segundo a escala ISACHC suporta a importância que a dilatação atrial esquerda tem na progressão e gravidade da doença, tendo sido esta a correlação mais significativa encontrada em todo o estudo, com um valor de $\rho = 0,908$. Adicionalmente, vários autores defendem que a dilatação de câmaras cardíacas esquerdas, principalmente do AE, é um dos principais factores de risco para o desenvolvimento de ICC, com consequente edema pulmonar e sintomas como a tosse e a dispneia (Lord et al., 2010; Lord et al., 2011; Schober et al., 2010; Reynolds et al., 2012).

Outra correlação importante encontrada neste estudo, com um valor de $\rho = 0,802$, foi precisamente entre o rácio LA:Ao e o *score* de tosse, tornando assim esta variável o principal determinante da ocorrência e gravidade de tosse entre todos os factores analisados. De novo, a teoria de que um AE dilatado pode comprimir o brônquio esquerdo e estimular a tosse ajuda a sustentar este achado (Guglielmini et al., 2009; Ware, 2007b). A correlação encontrada entre o rácio LA:Ao e a ocorrência de dispneia também se enquadra no que foi exposto anteriormente.

De todas as variáveis ecocardiográficas analisadas, a relação LA:Ao foi a única que demonstrou uma correlação, ainda que ligeira, com o tipo de pulso femoral. Como se pode constatar pela interpretação do gráfico 3 (ver página 76), os animais com pulso débil, concordante ou não, tinham tendencialmente uma relação LA:Ao superior aos animais com pulso femoral forte. Na DDCVM, as taquiarritmias supraventriculares, particularmente a fibrilação atrial, são as

alterações rítmicas mais frequentemente encontradas e reflectem o grau de distensão atrial pela remodelação estrutural e eléctrica a que conduz (Abbott, 2008; Yang et al., 2008). Sendo este o fundamento provável para a correlação entre o rácio LA:Ao e o tipo de pulso femoral, a principal explicação encontrada para esta variável não se correlacionar também com a presença de arritmias será a pequena amostra do estudo. Efectivamente, de todos os animais incluídos no estudo apenas 1 apresentava extra-sístoles supraventriculares, enquanto todos os restantes cães tinham ritmo sinusal. Contudo, não deixa de ser relevante que o animal no qual foram detectadas extra-sístoles supraventriculares, razão pela qual apresentava um pulso débil e não concordante, fosse o que simultaneamente tinha a maior relação LA:Ao.

O impacto da dilatação atrial esquerda na qualidade de vida dos doentes ficou também patente pela associação do rácio LA:Ao com o score total de qualidade de vida, com o score de qualidade de vida atribuído pelos donos e com a tolerância ao exercício. A menor tolerância ao exercício em animais com maior dilatação atrial esquerda estará provavelmente relacionada com a menor reserva cardíaca nas fases mais avançadas da doença. Quando o volume regurgitante é muito significativo e limita o volume de ejeção através da aorta, o débito cardíaco não aumenta para suprir as necessidades fisiológicas decorrentes do exercício (Abbott, 2008). Por outro lado, em animais com edema pulmonar grave pode observar-se uma evidente dificuldade respiratória, responsável pela intolerância ao exercício e muitas vezes por um aumento da frequência respiratória em repouso. Salvo raras excepções em que os animais desenvolvem edema pulmonar agudo sem sinais evidentes de cardiomegália, como acontece quando há ruptura de CT principais, a dilatação atrial esquerda acompanha o aparecimento de sinais respiratórios e de intolerância ao exercício (Ware, 2007b).

A análise dos dados relativos aos resultados ecocardiográficos revelou um coeficiente de correlação de 0,670 entre o rácio LA:Ao e o rácio LVEDD:Ao, o que de certo modo está de acordo com a semelhança entre estas duas variáveis, por ambas serem índices de dilatação de câmaras cardíacas por sobrecarga crónica de volume. Tal como a relação LA:Ao, também o rácio LVEDD:Ao foi referido como um factor de prognóstico em cães com DDCVM, mas enquanto a primeira variável mostrou ser capaz de prever um aumento na mortalidade quando se consideraram unicamente as mortes por causas cardíacas, a segunda apenas tem valor prognóstico quando se incluem também as mortes por causas extra cardíacas (Borgarelli et al., 2008; Moonarmart et al., 2010).

Em doentes humanos com insuficiência da válvula mitral, demonstrou-se ser o LVEDD um melhor indicador da progressão da doença do que a gravidade de RM, sugerindo que a resposta ventricular à sobrecarga de volume é um determinante de progressão mais importante do que a patologia valvular propriamente dita (Hezzell et al., 2012). A influência da dilatação

ventricular esquerda na qualidade de vida dos cães com DDCVM, evidente pelas correlações encontradas entre o rácio LVEDD:Ao e o score total de qualidade de vida, o score de qualidade de vida atribuído pelos donos, a tolerância ao exercício e a ocorrência e frequência de tosse, poderá então dever-se ao facto de animais com ventrículos mais dilatados se encontrarem numa fase mais avançada da doença.

A correlação encontrada entre o rácio LVEDD:Ao e a classificação de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACHC é outra evidência nesse sentido, mais ainda quando esta variável ecocardiográfica foi a que obteve a segunda correlação mais forte com a classificação ISACHC, logo após o rácio LA:Ao. Num estudo conduzido por Lord et al (2010), verificou-se que os cães com DDCVM em ICC tinham tendencialmente um maior LVEDD, e que a taxa de dilatação do VE era maior no ano que precedia o aparecimento dos primeiros sinais congestivos (Lord et al., 2010). A análise destes dados é consistente com os resultados do presente estudo, onde foi encontrada uma maior incidência de tosse e uma menor tolerância ao exercício nos animais com maior dilatação ventricular esquerda. Estes achados poderão então resultar da manifestação de sinais congestivos, nomeadamente de edema pulmonar, por parte dos cães com maiores valores para o rácio LVEDD:Ao. Por outro lado, também foi descrita recentemente uma correlação negativa entre a vasodilatação mediada por fluxo e o LVEDD, sugerindo que cães com maior dilatação ventricular esquerda estão mais propensos a ter uma capacidade de vasodilatação mediada por fluxo limitada. A vasodilatação mediada por fluxo é uma medida de função endotelial, e não é mais do que o fenómeno pelo qual as artérias se dilatam como resposta a um aumento no fluxo sanguíneo (Jones et al., 2012). Este poderá ser mais um motivo para a menor tolerância ao exercício verificada nos animais com maior rácio LVEDD:Ao, pela menor capacidade de resposta circulatória a um aumento da necessidade de oxigénio por parte dos tecidos e órgão periféricos, bem como para a deterioração global da qualidade de vida dos mesmos, como indicado pelo pior score total e pior score de qualidade de vida atribuído pelos donos. Por outro lado, o aumento do volume ventricular diastólico e sistólico em cães com RM, que resulta do processo de remodelação cardíaca por sobrecarga crónica de volume, conduz simultaneamente a um aumento do volume de ejeção total e a uma diminuição, por vezes marcada, do volume de ejeção através da aorta (Dillon et al., 2012). Assim, com a diminuição progressiva do débito cardíaco e/ou declínio da contractilidade do miocárdio que se verifica nos cães com maior rácio LVEDD:Ao, os animais apresentam fraqueza muscular generalizada e intolerância progressiva ao exercício (Sisson et al., 1999).

O pico de velocidade da onda E de fluxo transmitral tem sido utilizado como um indicador ecocardiográfico de função diastólica, por traduzir os efeitos da sobrecarga de volume e pressões elevadas no átrio esquerdo. Dos vários estudos que têm atribuído um valor

prognóstico significativo a esta variável, Borgarelli et al (2008) referem que um valor de E-max > 1,2 m/s é um factor de prognóstico independente quando se consideram todas as causas de mortalidade em cães com DDCVM; foram obtidos resultados semelhantes num estudo de Hezzell et al (2012), em que valores médios de E-max de 1,3 m/s (1,2 – 1,6) estavam associados a mortalidade cardíaca, enquanto que animais com valores de E-max médios de 0,9 m/s (0,7 – 1,1) morreram por causas extra cardíacas (Borgarelli et al., 2008; Hezzell et al., 2012).

No presente estudo, valores de E-max > 1,2 m/s provaram estar significativamente correlacionados com uma maior ocorrência e frequência de tosse, com uma menor tolerância ao exercício, com um pior score total de qualidade de vida, com um pior score de qualidade de vida atribuído pelos donos, com maior ocorrência de dispneia e com um maior desconforto nocturno. Estes achados indicam que para além do elevado valor prognóstico referido anteriormente, esta variável também poderá dar indicações úteis sobre a qualidade de vida dos doentes. Adicionalmente, esta variável correlaciona-se ainda com a classificação de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACHC, reflectindo assim a gravidade da doença.

Segundo Nagueh et al (2009), em doentes cardíacos os valores de E-max aumentam com o exercício e mantêm-se elevados durante alguns minutos após o término do mesmo. Esta informação sugere que a correlação encontrada entre esta variável e a menor tolerância ao exercício pode resultar de um aumento da pressão do AE, de um aumento das LVFP, ou simplesmente do efeito da disfunção diastólica na capacidade de reserva cardíaca nestes animais (Nagueh et al., 2009). De acordo com esta informação estão os resultados de um estudo recente, nos quais a pressão atrial esquerda de cães com RM aumentou entre 15,6 a 39,9 mmHg após um curto período de excitação, o que enfatiza a necessidade de restrição de exercício no manejo da DDCVM. Isto ocorre porque a excitação aumenta o fluxo regurgitante e desse modo aumenta directamente o volume de sangue no átrio esquerdo, pelo que animais com pressões atriais esquerdas elevadas previamente identificadas, como os cães deste estudo com um valor de E-max > 1,2 m/s, terão menor capacidade para suportar um volume sanguíneo adicional no AE, e assim menor tolerância ao exercício (Ishikawa et al., 2009).

A maior ocorrência de tosse e de dispneia nos animais com um valor de E-max mais elevado poderá também estar relacionada com a maior probabilidade de os mesmos estarem em ICC pelo aumento de pressão no AE. Os resultados de um estudo no qual valores de E-max elevados foram considerados preditivos da presença de ICC secundária a DDCVM dão consistência a esta suposição (Schober et al., 2010). O estudo dos ritmos diários de variação da pressão atrial esquerda em cães com RM revelou a existência de dois picos de pressão ao longo do dia, um de manhã, às 08:00h, e um à noite, às 20:00h. Este efeito pode explicar a tosse matinal que se verifica frequentemente em cães com DDCVM, bem como o desconforto

nocturno que estes animais costumam manifestar. Contudo, segundo este mesmo estudo as pressões no AE foram significativamente mais elevadas no período de actividade do que no período de inactividade, e não se verificou um incremento nocturno marcado como seria de esperar (Ishikawa et al., 2009). Deste modo, a melhor explicação para a correlação encontrada entre valores de E-max elevados e maior desconforto nocturno será a maior probabilidade dos animais estarem em ICC, e não directamente o aumento de pressão nocturno num AE onde as pressões já estariam anteriormente elevadas.

O rácio E:IVRT é uma variável em que se divide o pico de velocidade da onda E pelo tempo de relaxamento isovolumétrico, para desse modo corrigir para o efeito do relaxamento na onda E e obter assim um valor mais específico das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (Schober et al., 2008b). Efectivamente, os valores de E-max apresentam coeficientes de correlação de apenas 0,51 com a pressão no átrio esquerdo antes da contracção atrial, e de apenas 0,58 com a pressão diastólica do ventrículo esquerdo, pelo que esta variável talvez não seja um indicador tão específico das LVFP como geralmente se supõe. Por outro lado, no mesmo estudo que publicou os resultados anteriores, o rácio E:IVRT foi a variável com a associação mais forte com as pressões médias no AE, e consequentemente a variável que melhor foi capaz de prever aumentos nas LVFP (Schober et al., 2008a). Num ensaio semelhante, o rácio E:IVRT foi a variável que se correlacionou melhor com as pressões no VE no final da diástole, concluindo-se assim a sua utilidade para prever as LVFP em cães com ICC esquerda (Schober et al., 2008b). Talvez por este motivo um rácio E:IVRT > 2,5 tenha sido a variável que melhor foi capaz de prever a presença de ICC secundária a DDCVM, num estudo que avaliou várias variáveis Doppler para este efeito (Schober et al., 2010). Efectivamente, as LVFP são um factor decisivo nas alterações fisiopatológicas subjacentes à insuficiência cardíaca descompensada, e o desenvolvimento de edema pulmonar cardiogénico pode ser amplamente previsto pela magnitude da sobrecarga de volume e consequente aumento de pressões (Schober et al., 2011).

Estas observações permitem concluir que as correlações encontradas no presente estudo, entre o rácio E:IVRT e os diversos parâmetros de qualidade de vida em questão, se prendem com a maior probabilidade de os animais com rácios E:IVRT > 2,5 estarem em ICC, apresentando os sinais clínicos relacionados e consequente deterioração de qualidade de vida. Sendo variáveis em tudo associadas, não é de estranhar que o rácio E:IVRT se tenha correlacionado com os mesmos parâmetros de qualidade de vida com que o E-max também se correlacionou. Contudo é curioso reparar que para todas as associações encontradas com estas duas variáveis, os coeficientes de correlação para o E-max foram sempre superiores aos obtidos para o rácio E:IVRT. Isto sugere que o pico de velocidade da onda E não pode ser

simplesmente correlacionado com um único factor hemodinâmico, provavelmente pelos múltiplos factores interrelacionados que afectam o enchimento diastólico precoce (Schober et al., 2008a). De entre os vários factores que afectam as velocidades de fluxo transmitral (E-max) e os tempos de intervalo diastólico (IVRT), as alterações nos volumes diastólico final e sistólico final do VE, na retracção elástica do VE, e/ou nas pressões diastólicas do VE são os mais importantes (Nagueh et al., 2009). Deste modo, se bem que aumentos das pressões atriais esquerdas, das pressões diastólicas do VE, e consequentemente das LVFP, tenham um impacto claro na qualidade de vida dos cães com DDCVM, provavelmente haverá outros factores de disfunção diastólica a contribuir nesse sentido.

A classe funcional diastólica traduz-se pelo padrão de fluxo transmitral (PFTM), que como mencionado anteriormente varia entre normal, indicativo de alteração da complacência ventricular, pseudo-normal, e restritivo. O padrão de fluxo transmitral é determinado de uma maneira complexa por múltiplos factores, os quais incluem a pressão atrial esquerda, o relaxamento, a pressão diastólica do VE, a sucção ventricular, a pré-carga, a frequência cardíaca e a função atrial. A evolução do PFTM ao longo do tempo reflecte as alterações graduais na função diastólica do VE, que vão de um ligeiro atraso no relaxamento, correspondente ao padrão de alteração na complacência ventricular, a pressões de enchimento do VE marcadamente elevadas, como caracterizado por um padrão restritivo. Pela forma como o PFTM traduz as alterações diastólicas que ocorrem na DDCVM, nomeadamente o aumento progressivo das LVFP, esta variável ecocardiográfica está referida como a terceira mais sensível a prever a presença de ICC nos animais doentes (Schober et al., 2010).

Será esta a base das correlações encontradas entre o PFTM e alguns dos parâmetros de qualidade de vida estudados no presente trabalho, nomeadamente o apetite, a presença de dispneia, o *score* de qualidade de vida atribuído pelos donos, o *score* total de qualidade de vida, a tolerância ao exercício, a tosse e a classificação segundo a escala ISACHC. Talvez pela forte associação descrita anteriormente entre o PFTM e a presença de ICC, que se caracteriza principalmente por edema pulmonar cardiogénico, esta tenha sido a variável analisada com a correlação mais forte com a presença de dispneia, e com a segunda correlação mais forte com a presença e frequência de tosse, de entre todas as variáveis do estudo. A única variável que obteve um coeficiente de correlação com o *score* de tosse superior ao obtido pelo PFTM foi a relação LA:Ao, possivelmente por reflectir não só o grau da doença e a possibilidade de edema pulmonar secundário à sobrecarga de volume, mas também por eventualmente implicar uma compressão directa do brônquio esquerdo pelo AE dilatado, como de resto ficou devidamente explicado mais atrás. De todos os parâmetros com os quais o PFTM se correlacionou, apenas houve uma diferença em relação aos parâmetros com os quais as variáveis de função diastólica

anteriormente analisadas se correlacionaram. Enquanto o E-max e o rácio E:IVRT se correlacionaram negativamente com o conforto nocturno, o PFTM correlacionou-se também negativamente mas com o apetite dos animais doentes, sendo aliás a variável com a correlação mais forte com este parâmetro de qualidade de vida. O impacto semelhante que estas 3 variáveis ecocardiográficas de função de diastólica parecem ter na qualidade de vida dos doentes está de acordo com a forte associação entre si mesmas. Efectivamente, a análise estatística revelou um coeficiente de correlação de 0,929 ($p < 0,001$) entre o PFTM e o E-max, o que indica que as duas são uma função monótona quase perfeita uma da outra. A correlação entre o rácio E:IVRT e o E-max foi igualmente muito forte, com um $\rho = 0,862$ ($p < 0,001$). Já o Rácio E:IVRT e o PFTM mostraram também estar correlacionados ($\rho = 0,770$; $p < 0,001$), embora essa associação tenha sido menos forte que as duas últimas. Por último, como a função diastólica se relaciona com a pressão no AE, e como a pressão atrial esquerda por sua vez se relaciona directamente com o volume regurgitante, também foram encontradas correlações significativas entre as variáveis de função diastólica e o rácio ARJ/LAA (Bonagura & Schober, 2009). Os coeficientes de correlação entre o rácio ARJ/LAA e o E-max, o rácio E:IVRT e o PFTM foram respectivamente de 0,845 ($p < 0,001$), 0,728 ($p = 0,001$) e 0,864 ($p < 0,001$), o que demonstra que quanto mais grave é a RM mais limitada se torna a função diastólica, traduzindo-se isso por uma deterioração na qualidade de vida dos doentes como ficou bem patente pelos restantes resultados discutidos anteriormente.

A última variável de função diastólica analisada foi o tempo de desaceleração da onda E. Em teoria, se a pressão atrial esquerda se mantiver relativamente constante durante o enchimento precoce do VE, o DT_E é proporcional ao inverso da raiz quadrada da rigidez do VE, ou seja, o DT_E é uma variável que fornece essencialmente informação sobre o relaxamento do VE (Nagueh et al., 2009). Uma onda E com um pico de velocidade elevado e com um tempo de desaceleração curto, por exemplo, geralmente indica a combinação de pressões elevadas no AE com um VE não complacente (Bonagura, 2012). Como se pôde verificar anteriormente, vários factores para além do relaxamento do VE têm uma influência directa na disfunção diastólica. Talvez por não ser tão influenciada pelas pressões no AE e no VE, traduzindo quase exclusivamente a capacidade de relaxamento do VE, esta variável apenas obteve uma correlação com um parâmetro de qualidade de vida, especificamente com a ocorrência de dispneia. Segundo os resultados deste estudo, um $DTE < 80\text{ms}$ está então associado à presença de dispneia em cães com DDCM. Na base desta correlação pode estar o facto de um tempo de desaceleração da onda E reduzido ser um dos componentes de um padrão de fluxo transmitral restritivo, que como se pôde verificar atrás estará também relacionado com uma maior ocorrência de dispneia por ser indicativo da presença de ICC (Boon, 2011a).

A fracção de ejeção e a fracção de encurtamento foram as duas variáveis de função sistólica incluídas neste estudo. Um valor de EF% reduzido é consistente com uma função sistólica diminuída, pois indica uma incapacidade do VE em ejectar uma quantidade apropriada de sangue em cada sístole. Contudo, é importante não esquecer que em situações de RM mais de metade do volume de ejeção do VE pode ser direccionado para o AE através da válvula incompetente, pelo que a EF% não corresponde directamente ao débito cardíaco (Bonagura, 2012; Chetboul & Tissier, 2012). Os sinais de ICC, nomeadamente a tosse e a dispneia, são precedidos por um aumento do tempo de trânsito pulmonar normalizado para a frequência cardíaca, que corresponde ao número de volumes de ejeção que os leitos vasculares pulmonares acomodam em cada momento. Um estudo demonstrou que em cães com RM, a principal causa para o aumento do tempo de trânsito pulmonar é o aumento do volume de sangue pulmonar, e não a diminuição do volume de ejeção (Eriksson, Hansson, Häggström, Järvinen & Lord, 2010). Deste modo, a associação ligeira que se verificou entre uma menor EF% e a maior ocorrência de dispneia, dever-se-á provavelmente à gravidade de RM e não directamente à diminuição da função sistólica. Num animal com uma RM grave, o refluxo de sangue aumenta as pressões no AE, num processo que eventualmente conduzirá à formação de edema pulmonar por elevação do volume sanguíneo e da pressão nos capilares pulmonares (Kellihan & Stepien, 2012). Caso os baixos valores de EF% verificados em alguns animais deste estudo estivessem directamente relacionados com uma diminuição na função sistólica, seria de esperar que houvesse uma correlação entre esta variável e a tolerância ao exercício, uma situação que não se constatou (Ware, 2007b).

O facto de não ter sido encontrada nenhuma correlação entre a FS% e os diversos parâmetros de qualidade de vida é mais um dado consistente com a reduzida importância que a função sistólica teve nos resultados deste estudo. Por outro lado, também se sabe que progressão da DDCVM no cão é caracterizada por um estado hiperdinâmico do VE, com elevação da FS% e da EF% devido à combinação entre um aumento da pré-carga, diminuição da pós-carga e aumento do tônus simpático, pelo que é possível que estas duas variáveis se mantenham dentro de valores considerados normais, ainda que a função sistólica do VE esteja alterada (Chetboul & Tissier, 2012; Bonagura & Schober, 2009). Os valores elevados dos rácios LA:Ao e LVEDD:Ao em alguns animais deste estudo confirmam que os mesmos estariam já sujeitos a uma sobrecarga crónica de volume. Nesta situação, pode ter-se dado o caso de os cardiomiócitos doentes não estarem capazes de sustentar a ejeção completa do volume diastólico aumentado do VE, apesar de a FS% se manter normal, mascarando assim uma possível disfunção sistólica (Dillon et al., 2012). A avaliação de outros parâmetros de função sistólica, nomeadamente do ESVI, poderia ter sido interessante na discriminação dos animais

em disfunção sistólica, e na determinação do impacto que essa disfunção poderia ter na qualidade de vida dos doentes.

Em relação à última variável ecocardiográfica analisada, verificou-se a existência de uma correlação ligeira entre a presença de prolapso da válvula mitral (PVM) e a ocorrência e frequência de tosse. Para além de se saber que a DDCVM progride mais rapidamente em animais com PVM, também foi descrita em alguns estudos uma correlação razoável entre a presença e gravidade de PVM e o grau de RM. Este dado poderia ser justificativo da maior ocorrência de tosse em animais com PVM verificada neste estudo, estando nesse caso a tosse relacionada com a gravidade de RM e não directamente com o facto de haver prolapso valvular (Pedersen et al., 1999; Terzo et al., 2009; Olsen et al., 2003). No presente estudo não foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre a presença de PVM e o grau de RM avaliado pelo rácio ARJ/LAA. No entanto, como apenas se considerou a presença ou não de prolapso valvular, e não o grau do mesmo, não se pode excluir a possibilidade de também ter havido uma correlação entre a gravidade de PVM e a gravidade de RM nos animais da amostra.

O facto de não se ter encontrado nenhuma correlação entre as variáveis ecocardiográficas analisadas e a ocorrência de síncope deveu-se provavelmente à pouca representação deste tipo de eventos na amostra, tendo sido descritos episódios de síncope em apenas um dos animais incluídos no estudo. O mesmo se passou com a vontade dos animais em passear, que também não se correlacionou com nenhuma das variáveis do estudo. Neste último caso, a ausência de correlações poderá dever-se ao facto de os animais, ao longo do curso da doença, manterem sempre uma vontade razoável de passear, ainda que seja apenas de modo a realizarem as suas necessidades fisiológicas na rua por imposição dos donos. É importante considerar também a possível subjectividade nas respostas dos donos como motivo para a ausência de correlações. A frequência cardíaca também não se correlacionou com nenhuma variável ecocardiográfica, provavelmente por se ter considerado apenas se a mesma era inferior ou superior a 140 bpm, quando esta poderia eventualmente ter sido tratada como uma variável contínua. Foi utilizado como critério de diferenciação para a FC ser inferior ou superior a 140 bpm, por ter sido referido por outro estudo que valores superiores a 140 bpm estão associados a um menor tempo de sobrevivência (Borgarelli et al., 2008).

4.6. Conclusões

As diversas correlações encontradas entre os achados ecocardiográficos e os parâmetros de qualidade de vida considerados para análise suportam a utilidade da ecocardiografia como método para avaliar objectivamente o impacto da DDCVM na qualidade de vida dos doentes. A possibilidade de dispor de um método objectivo para avaliar a qualidade de vida dos doentes poderá permitir ao clínico informar melhor os donos sobre a evolução da doença nos seus animais, sobre as limitações que a doença poderá impor no seu estilo de vida normal, e ajudar a planificar estratégias terapêuticas que melhor se enquadrem nas expectativas dos donos, considerando não só a sobrevivência dos animais como também o seu bem-estar ao longo do tempo. Pelo número de correlações encontradas e pelo grau de significância das mesmas, a gravidade de regurgitação mitral aparenta ser o factor que mais influencia a qualidade de vida dos cães com DDCVM. Neste sentido, a utilização de fármacos que diminuam a gravidade de regurgitação mitral, como o pimobendan que pode conseguir esse objectivo por promover uma redução da pós-carga, poderá ajudar na redução dos sinais clínicos da doença e promover uma melhor qualidade de vida global dos doentes. Os marcadores ecocardiográficos de função diastólica, sobrecarga de volume, e remodelação de câmaras cardíacas também demonstraram diversas correlações importantes com os vários parâmetros de qualidade de vida analisados, evidenciando a importância da utilização de diuréticos no manejo da DDCVM. Efectivamente, o rácio LA:Ao foi a variável que melhor se relacionou com a ocorrência e frequência de tosse, e o padrão de fluxo transmitral mostrou a correlação mais significativa com a ocorrência de dispneia, sendo estes provavelmente os sinais mais comuns e importantes que os doentes costumam apresentar. A constatação de que as variáveis ecocardiográficas às quais tem sido atribuído um maior valor prognóstico podem também ser úteis na avaliação objectiva do impacto da DDCVM na qualidade de vida dos doentes, atribui à ecocardiografia, para além do seu comprovado valor diagnóstico, uma importância crescente no acompanhamento da doença ao longo do tempo. Infelizmente, pelas várias limitações que se podem apontar a este estudo, os resultados obtidos carecem de validação, podendo no entanto ser utilizados como ponto de partida para um estudo mais amplo a realizar futuramente.

Bibliografia

- Abbott, J. A. (2008). Acquired valvular disease. In L. P. Tilley, F. W. Smith Jr, M. A. Oyama & M. M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology*. (4th ed.). (pp. 110-138). St. Louis: Saunders, Elsevier.
- Arndt, J. W., Reynolds, C. A., Singletary, G. E., Connolly, J. M., Levy, R. J. & Oyama, M. A. (2009). Serum serotonin concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1208-1213.
- Atkins, C. E., Keene, B. W., Brown, W. A., Coats, J. R., Crawford, M. A., DeFrancesco, T. C., Edwards, N. J., Fox, P. R., Lehmkuhl, L. B., Luethy, M. W., Meurs, K. M., Petrie, J. P., Pipers, F. S., Rosenthal, S. L., Sidley, J. A. & Straus, J. H. (2007). Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231, 1061-1069.
- Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Ettinger, S. J., Fox, P. R., Gordon, S. G., Häggström, J., Hamlin, R. L., Keene, B.W., Luis-Fuentes, V. & Stepien, R. L. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease (ACVIM consensus statement). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
- Atkins, C. E. (2011). Finding a consensus on canine CVHD. *Clinician's Brief*, July 2011, 53-57.
- Atkins, C. E. & Häggström, J. (2012). Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 165-184.
- Atkinson, K. J., Fine, D. M., Thombs, L. A., Gorelick, J. J. & Durham, H. E. (2009). Evaluation of pimobendan and N-terminal probrain natriuretic peptide in the treatment of pulmonary hypertension secondary to degenerative mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1190-1196.
- Beardow, A. W. & Buchanan, J. W. (1993). Chronic mitral valve disease in cavalier king charles spaniels: 95 cases (1987-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 203, 1023-1029.
- Bernay, F., Bland, J. M., Häggström, J., Baduel, L., Combes, B., Lopez, A. & Kaltsatos, V. (2010). Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 331-341.
- Black, A., French, A. T., McEwan, J. D. & Corcoran, B. M. (2005). Ultrastructural morphologic evaluation of the phenotype of valvular interstitial cells in dogs with myxomatous degeneration of the mitral valve. *American Journal of Veterinary Research*, 66 (8), 1408-1414.
- Bonagura, J. D. & Schober, K. E. (2009). Can ventricular function be assessed by echocardiography in chronic canine mitral valve disease?. *Journal of Small Animal Practice*, 50 (Suppl. 1), 12-24.

- Bonagura, J. D. (2012). Echocardiographic assessment of chronic valvular disease in dogs. *Proceedings do I Congresso da Sociedade Portuguesa de Cardiologia Veterinária: Valvulopatias Adquiridas, Porto, Portugal, 14-15 de Abril*, pp. 15-20.
- Boon, J. A. (2011a). Acquired valvular disease. In J. A. Boon (Ed.), *Veterinary Echocardiography*. (2nd ed). (pp. 267-333). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Boon, J. A. (2011b). Evaluation of size, function, and hemodynamics. In J. A. Boon (Ed.), *Veterinary Echocardiography*. (2nd ed.). (pp. 153-266). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Boon, J. A. (Ed.). (2011c). *Veterinary Echocardiography*. (2nd ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Tursi, M., Prunotto, M. & Häggström, J. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6, 27-34.
- Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R. & Häggström, J. (2007). Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 61-67.
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, P., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., Bellino, C., La Rosa, G., Zanatta, R., Häggström, J. & Tarducci, A. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 120-128.
- Borgarelli, M. & Häggström, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *The Veterinary Clinics of North America: Small animal practice*, 40 (4), 651-663.
- Borgarelli, M. & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 93-101.
- Borgarelli, M., Crosara, S., Lamb, K., Savarino, P., La Rosa, G., Tarducci, A. & Häggström, J. (2012). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 69-75.
- Boswood, A. (2010). Current use of pimobendan in canine patients with heart disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40, 571-580.
- Brown, D. & Gaillot, H. (2008). Heart. In D. Penninck & M.-A. d'Anjou (Eds.), *Atlas of Small Animal Ultrasonography* (pp. 151-216). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Buchanan, J. W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 21, 57-106.
- Buchanan, J. W. & Bücheler, J. (1995). Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206 (2), 194-199.
- Buchanan, J. W. (1999). Prevalence of cardiovascular disorders. In P. R. Fox, D. Sisson & N. S. Moise (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. (2nd ed.). (pp. 457-470). Philadelphia: W.B. Saunders.

- Budras, K.-D., McCarthy, P. H., Horowitz, A., Berg, R., Fricke, W. & Richter, R. (2007). Heart, coronary vessels, heart valves, cardiac conduction system. In K.-D. Budras, P. H. McCarthy, A. Horowitz, R. Berg, W. Fricke & R. Richter (Eds.), *Anatomy of the Dog*. (5th ed.). (pp. 46-47). Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.
- Carlsson, C., Häggström, J., Eriksson, A., Järvinen, A. K., Kvart, C. & Lord, P. (2009). Size and shape of right heart chambers in mitral valve regurgitation in small-breed dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1007-1013.
- Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Concordet, D., Tissier, R., Lamour, T., Ginesta, J., Gouni, V., Nicolle, A. P., Pouchelon, J. L. & Lefebvre, H. P. (2005). Use of quantitative two-dimensional color tissue Doppler imaging for assessment of left ventricular radial and longitudinal myocardial velocities in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66, 953-961.
- Chetboul, V. (2008). New echocardiographic and doppler techniques. *Veterinary Focus*, 18 (3), 7-15.
- Chetboul, V., Serres, F., Tissier, R., Lefebvre, H. P., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Poujol, L., Hawa, G. & Pouchelon, J. L. (2009). Association of plasma N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 984-994.
- Chetboul, V. (2010). Advanced techniques in echocardiography in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40, 529-543.
- Chetboul, V. & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 127-148.
- Corcoran, B. M., Black, A., Anderson, H., McEwan, J. D., French, A., Smith, P. & Devine, C. (2004). Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordae tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *American Journal of Veterinary Research*, 65 (2), 198-206.
- Cornell, C. C., Kittleson, M. D., Della Torre, P., Häggström, J., Lombard, C. W., Pedersen, H. D., Vollmar, A. & Wey, A. (2004). Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 311-321.
- de Andrade, J. N., Orton, E. C., Boon, J. A., Nishimori, C. T., Olivaes, C. & Camacho, A. A. (2011). Partial external mitral annuloplasty in dogs with myxomatous mitral valve degeneration and congestive heart failure: outcome in 9 cases. *Journal of Veterinary Cardiology*, 13, 197-201.
- Diana, A., Guglielmini, C., Pivetta, M., Sanacore, A., Di Tommaso, M., Lord, P. F. & Cipone, M. (2009). Radiographic features of cardiogenic pulmonary edema in dogs with mitral regurgitation: 61 cases (1998–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235, 1058-1063.
- Dillon, R. A., Dell'Italia, L. J., Tillson, M., Killingsworth, C., Denney, T., Hathcock, J. & Botzman, L. (2012). Left ventricular remodeling in preclinical experimental mitral regurgitation of dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 73-92.

- Egenvall, A., Bonnett, B. N. & Häggström, J. (2006). Heart disease as a cause of death in insured Swedish dogs younger than 10 years of age. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 894-903.
- Eriksson, A., Hansson, K., Häggström, J., Järvinen, A.-K. & Lord, P. (2010). Pulmonary blood volume in mitral regurgitation in cavalier king charles spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1393-1399.
- Ettinger, S. J., Benitz, A. M., Ericsson, G. F., Cifelli, S., Jernigan, A. D., Longhofer, S. L., Trimboli, W. & Hanson, P. D. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The long-term investigation of veterinary enalapril (LIVE) study group. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213, 1573-1577.
- Ettinger, S. J., Farace, G., Forney, S. D., Frye, M. & Beardow, A. (2012). Evaluation of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with and without cardiac disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240, 171-180.
- Falk, T., Jönsson, L., Olsen, L. H. & Pedersen, H. D. (2006). Arteriosclerotic changes in the myocardium, lung, and kidney in dogs with chronic congestive heart failure and myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology*, 15, 185-193.
- Fine, D. M., DeClue, A. E. & Reiner, C. R. (2008). Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222, 1674-1679.
- Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 103-126.
- Freeman, L. M., Rush, J. E., Farabaugh, A. E. & Must, A. (2005). Development and evaluation of a questionnaire for assessing health-related quality of life in dogs with cardiac disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226, 1864-1868.
- Freeman, L. M., Rush, J. E. & Markwell, P. J. (2006). Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1116-1126.
- Gilbert, B., Schartz, R., Von Ramm, O., Behar, V. S. & Kisslo, J. A. (1976). Mitral valve prolapse: two-dimensional echocardiographic and angiographic correlation. *Circulation*, 54, 716-723.
- Gompf, R. E. (2008). The history and physical examination. In L. P. Tilley, F. W. Smith Jr, M. A. Oyama & M. M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology*. (4th ed.). (pp. 2-23). St. Louis: Saunders, Elsevier.
- Gordon, S. G., Saunders, A. B., Hariu, C. D., Boggess, M. M. & Miller, M. W. (2012). Retrospective review of carvedilol administration in 38 dogs with preclinical chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 243-252.
- Gouni, V., Serres, F. J., Pouchelon, J.-L., Tissier, R., Lefebvre, H. P., Nicolle, A. P., Sampedrano, C. C. & Chetboul, V. (2007). Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231, 399-406.

- Griffiths, L. G. (2010). Surgery for cardiac disease in small animals: current techniques. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40, 605-622.
- Guglielmini, C., Diana, A., Pietra, M., Di Tommaso, M. & Cipone, M. (2009). Use of the vertebral heart score in coughing dogs with chronic degenerative mitral valve disease. *The Journal of Veterinary Medical Science / The Japanese Society of Veterinary Science*, 71 (1), 9-13.
- Häggström, J., Hansson, K., Kvart, C. & Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier king charles spaniel in sweden. *The Veterinary Record*, 131, 549-553.
- Häggström, J., Pedersen, H. D. & Kvart, C. (2004). New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 1209-1226.
- Häggström, J., Kvart, C. & Pedersen, H. D. (2005). Acquired valvular heart disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6th ed.). (Vol. 2). (pp. 1022-1035). St. Louis: Elsevier Saunders
- Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., Borgarelli, M., Gavaghan, B., Kresken, J. G., Patteson, M., Ablad, B., Bussadori, C. M., Glaus, T., Kovacević, A., Rapp, M., Santilli, R. A., Tidholm, A., Eriksson, A., Belanger, M. C., Deinert, M., Little, C. J., Kvart, C., French, A., Rønn-Landbo, M., Wess, G., Eggertsdottir, A. V., O'Sullivan, M. L., Schneider, M., Lombard, C. W., Dukes-McEwan, J., Willis, R., Louvet, A. & DiFrancia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1124-1135.
- Häggström, J., Höglund, K. & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 50 (Suppl. 1), 25-33.
- Häggström, J. (2010). Mixomatous mitral valve disease. In V. L. Fuentes, L. R. Johnson & S. Dennis (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*. (2nd ed.). (pp. 186-194). Dorset, UK: BSAVA.
- Hansson, K., Häggström, J., Kvart, C. & Lord, P. (2002). Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and m-mode echocardiography in cavalier king charles spaniels with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43, 568-575.
- Hansson, K., Häggström, J., Kvart, C. & Lord, P. (2009). Reader performance in radiographic diagnosis of signs of mitral regurgitation in cavalier king charles spaniels. *Journal of Small Animal Practice*, 50 (Suppl. 1), 44-53.
- Hezzell, M. J., Boswood, A., Moonarmart, W. & Elliott, J. (2012). Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 269-279.
- Ho, S. Y. (2002). Anatomy of the mitral valve. *Heart*, 88: iv5-iv10.

- International Small Animal Cardiac Health Council. (1999). Appendix A: recommendations for diagnosis of heart disease and treatment of heart failure in small animals. In P. R. Fox, D. D. Sisson & N. S. Moïse (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. (2nd ed.). (pp. 883-901). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Ishikawa, T., Tanaka, R., Suzuki, S., Saida, Y., Soda, A., Fukushima, R. & Yamane, Y. (2009). Daily rhythms of left atrial pressure in beagle dogs with mitral valve regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 824-831.
- Ishikawa, T., Tanaka, R., Suzuki, S., Miyaishi, Y., Akagi, H., Iino, Y., Fukushima, R. & Yamane, Y. (2010). The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors of left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 342-347.
- Jones, I. D., Fuentes, V. L., Boswood, A., Hezzell, M. J., Wrigglesworth, D., Mateus, A., Moonarmart, W. & Elliott, J. (2012). Ultrasonographic measurement of flow-mediated vasodilation in dogs with chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 203-210.
- Kellihan, H. B. Oyama, M. A., Reynolds, C. A. & Stepien, R. L. (2009). Weekly variability of plasma and serum NT-proBNP measurements in normal dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S93-S97.
- Kellihan, H. B. & Stepien, R. L. (2010). Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40, 623-641.
- Kellihan, H. B. & Stepien, R. L. (2012). Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 149-164.
- Kıbar, M., Toker, M. & Öztürk, S. (2005). Evaluation of echocardiographic examination findings in dogs with mitral valve prolapse. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 29, 1267-1272.
- Kienle, R. D. & Kittleson, M. D. (1998). Cardiac embryology and anatomy. In M. D. Kittleson & R. D. Kienle (Eds.), *Small Animal Cardiovascular Medicine* (pp. 1-10). St. Louis: Mosby, Inc.
- Kittleson, M. D., Eyster, G. E., Knowlen, G. G., Olivier, N. B. & Anderson, K. L. (1984). Myocardial function in small dogs with chronic mitral regurgitation and severe congestive heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 184, 455-459.
- Kittleson, M. D. (1998). Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In M. D. Kittleson & R. D. Kienle (Eds.), *Small Animal Cardiovascular Medicine* (pp. 297-318). St. Louis: Mosby, Inc.
- Kittleson, M. D. & Brown, W. A. (2003). Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 84-88.
- Kittleson, M., Rishniw, M. & Pion, P. (2009). Correspondence. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 445-446.
- Kittleson, M. D. & Bonagura, J. D. (2010). Letter to the editor. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1245-1246.

- Kogure, K. (1980). Pathology of chronic mitral valvular disease in the dog. *The Japanese Journal of Veterinary Science*, 42, 323-335.
- Kvart, C., Häggström, J., Pedersen, H. D., Hansson, K., Eriksson, A., Järvinen, A.-K., Tidholm, A., Bsenko, K., Ahlgren, E., Ilves, M., Ablad, B., Falk, T., Bjerkfås, E., Gundler, S., Lord, P., Wegeland, G., Adolfsson, E. & Corfitzen, J. (2002). Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 80-88.
- Lamb, C. R., Wikeley, H., Boswood, A. & Pfeiffer, D. U. (2001). Use of breed-specific ranges for the vertebral heart scale as an aid to the radiographic diagnosis of cardiac disease in dogs. *Veterinary Record*, 148, 707-711.
- Le Bobinnec, G. (2010). Mitral valve disease (MVD): Proposal for an optimisation of the left atrium on aorta ratio (LA/Ao). *Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Association Congress, Geneva, Switzerland, 2-5 June 2010*.
- Ljungvall, I., Ahlstrom, C., Höglund, K., Hult, P., Kvart, C., Borgarelli, M., Ask, P. & Häggström, J. (2009). Use of signal analysis of heart sounds and murmurs to assess severity of mitral valve regurgitation attributable to myxomatous mitral valve disease in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 70 (5), 604-613.
- Ljungvall, I., Höglund, K., Tidholm, A., Olsen, L. H., Borgarelli, M., Venge, P. & Häggström, J. (2010). Cardiac troponin I is associated with severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C-reactive protein in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 153-159.
- Ljungvall, I., Höglund, K., Carnabuci, C., Tidholm, A. & Häggström, J. (2011). Assessment of global and regional left ventricular volume and shape by real-time 3-Dimensional echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1036-1043.
- Lombard, C. W., Jöns, O. & Bussadori, C. M. (2006). Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42, 249-261.
- Lord, P. F. & Suter, P. F. (1999). Radiology. In P. R. Fox, D. Sisson & N. S. Moise (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. (2nd ed.). (pp. 107-129). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Lord, P., Eriksson, A., Häggström, J., Järvinen, A.-K., Kvart, C., Hansson, K., Maripuu, E. & Mäkelä, O. (2003). Increased pulmonary transit times in asymptomatic dogs with mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 824-829.
- Lord, P., Hansson, K., Kvart, C. & Häggström, J. (2010). Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 210-218.
- Lord, P., Hansson, K., Carnabuci, C., Kvart, C. & Häggström, J. (2011). Radiographic heart size and its rate of increase as tests for onset of congestive heart failure in cavalier king charles spaniels with mitral valve regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1312-1319.

- Loureiro, J. (2012). Papel dos biomarcadores cardíacos no estadiamento da DVC canina. Cardiac biomarkers are we there yet?. *Proceedings do I Congresso da Sociedade Portuguesa de Cardiologia Veterinária: Valvulopatias Adquiridas, Porto, Portugal, 14-15 de Abril*, (pp. 37-38).
- Mallery, K. F., Freeman, L. M., Harpster, N. K. & Rush, J. E. (1999). Factors contributing to the decision for euthanasia of dogs with congestive heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214, 1201-1204.
- Marcondes-Santos, M., Tarasoutchi, F., Mansur, A. P. & Strunz, C. M. (2007). Effects of carvedilol treatment in dogs with chronic mitral valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 996-1001.
- Miller, M. W. (2004). Valvular Heart Disease. *Proceedings of the Atlantic Coast Veterinary Conference*. Atlantic City.
- Moonarmart, W., Boswood, A., Fuentes, V. L., Brodbelt, D., Souttar, K. & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 84-96.
- Mow, T. & Pedersen, H. D. (1999). Increased endotelin-receptor density in mixomatous canine mitral valve leaflets. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 34, 254-260.
- Muzzi, R. A., Araújo, R. B., Muzzi, L. A., Pena, J. L. & Silva, E. F. (2003). Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5, 33-38.
- Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., Waggoner, A. D., Flachskampf, F. A., Pellikka, P. A. & Evangelista, A. (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 10, 165-193.
- Olsen, L. H., Fredholm, M. & Pedersen, H. D. (1999). Epidemiology and Inheritance of mitral valve prolapse in dachshunds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 448-456.
- Olsen, L. H., Pedersen, H. D. & Martinussen, T. (2003). Early echocardiographic predictors of myxomatous mitral valve disease in dachshunds. *Veterinary Record*, 152, 293-297.
- Orton, E. C., Hackett, T. B., Mama, K. & Boon, J. A. (2005). Technique and outcome of mitral valve replacement in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226, 1508-1511.
- Orton, E. C. (2012). Mitral valve degeneration: Still more questions than answers. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 3-5.
- Oyama, M. A., Sisson, D. D., Bulmer, B. J. & Constable, P. D. (2004). Echocardiographic estimation of mean left atrial pressure in a canine model of acute mitral valve insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 667-672.
- Oyama, M. A. & Chittur, S. V. (2006). Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. *American Journal of Veterinary Research*, 67 (8), 1307-1318.

- Oyama, M. A., Rush, J. E., O'Sullivan, M. L., Williams, R. M., Rozanski, E. A., Petrie, J.-P., Sleeper, M. M. & Brown, D. C. (2008a). Perceptions and priorities of owners of dogs with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233, 104-108.
- Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A. & Lesser, M. (2008b). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232, 1496-1503.
- Oyama, M. A. (2009). Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 50 (Suppl. 1), 3-11.
- Oyama, M. A., Rush, J. E., Rozanski, E. A., Fox, P. R., Reynolds, C. A., Gordon, S. G., Bulmer, B. J., Lefbom, B. K., Brown, B. A., Lehmkuhl, L. B., Prosek, R., Lesser, M. B., Kraus, M. S., Bossbaly, M. J., Rapoport, G. S. & Boileau, J.-S. (2009). Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235, 1319-1325.
- Oyama, M. A. & Singletary, G. E. (2010). The use of NT-proBNP assay in the management of canine patients with heart disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40, 545-558.
- Paiva, R. M., Garcia-Guasch, L., Manubens, J. & Montoya-Alonso, J. A. (2011). Proximal isovelocity surface area variability during systole in dogs with mitral valve prolapse. *Journal of Veterinary Cardiology*, 13, 267-270.
- Parker, H. G. & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter?. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 19-29.
- Peddle, G. D. & Buchanan, J. W. (2010). Acquired atrial septal defects secondary to rupture of the atrial septum in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12, 129-134.
- Peddle, G. D., Singletary, G. E., Reynolds, C. A., Trafny, D. J., Machen, M. C. & Oyama, M. A. (2012). Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 253-259.
- Pedersen, H. D., Lorentzen, K. A. & Kristensen, B. Ø. (1999). Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier king charles spaniels: epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Veterinary Record*, 144, 315-320.
- Pedersen, H. D. & Häggström, J. (2000). Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. *Cardiovascular Research*, 47, 234-243.
- Pedersen, H. D. (2000). Diagnosing canine myxomatous mitral valve disease. *Waltham Focus*, Vol 10 (1), 3-9.
- Perloff, J. K. & Roberts, W. C. (1976). The mitral valve apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*, 46, 227-239.

- Pomerance, A. (1966). Pathogenesis of "senile" nodular sclerosis of atrio-ventricular valves. *British Heart Journal*, 28, 815-823.
- Poteet, B. A. (2008). Radiology of the heart. In L. P. Tilley, F. W. Smith Jr, M. A. Oyama & M. M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology*. (4th ed.). (pp. 24-48). St. Louis: Saunders, Elsevier.
- Pouchelon, J.-L., Jamet, N., Gouni, V., Tissier, R., Serres, F., Sampedrano, C. C., Castaignet, M., Lefebvre, H. P. & Chetboul, V. (2008). Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 905-914.
- Prosek, R., Sisson, D. D., Oyama, M. A. & Solter, P. F. (2007). Distinguishing cardiac and noncardiac dyspnea in 48 dogs using plasma atrial natriuretic factor, B-Type natriuretic factor, endothelin, and cardiac troponin-I. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 238-242.
- Raffan, E., Loureiro, J., Dukes-McEwan, J., Fonfara, S., James, R., Swift, S., Bexfield, N., Herrtage, M. E. & Archer, J. (2009). The cardiac biomarker NT-proBNP is increased in dogs with azotemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1184-1189.
- Reineke, E. L., Burkett, D. E. & Drobatz, K. J. (2008). Left atrial rupture in dogs: 14 cases (1990-2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(2), 158-164.
- Reynolds, C. & Oyama, M. A. (2008). Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease. *Veterinary Focus*, 18 (3), 2-6.
- Reynolds, C. A., Oyama, M. A., Rush, J. E., Rozanski, E. A., Singletary, G. E., Brown, D. C., Cunningham, S. M., Fox, P. R., Bond, B., Adin, D. B., Williams, R. M., MacDonald, K. A., Malakoff, R., Sleeper, M. M., Schober, K. E., Petrie, J. P. & Hogan, D. F. (2010). Perceptions of quality of life and priorities of owners of cats with heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1421-1426.
- Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., Kellihan, H. B., Stepien, R. L., Lefbom, B. K., Meier, C. K. & Oyama, M. A. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: The PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 193-202.
- Richards, J. M., Farrar, E. J., Kornreich, B. G., Moïse, N. S. & Butcher, J. T. (2012). The mechanobiology of mitral valve function, degeneration, and repair. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 47-58.
- Rishniw, M. & Erb, H. N. (2000). Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 429-435.
- Schober, K. E., Bonagura, J. D., Scansen, B. A., Stern, J. A. & Ponzio, N. M. (2008a). Estimation of left ventricular filling pressure by use of Doppler echocardiography in healthy anesthetized dogs subjected to acute volume loading. *American Journal of Veterinary Research*, 69, 1034-1049.

- Schober, K. E., Stern, J. A., DaCunha, D. N., Pedraza-Toscano, A. M., Shemanski, D. & Hamlin, R. L. (2008b). Estimation of left ventricular filling pressure by doppler echocardiography in dogs with pacing-induced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 578-585.
- Schober, K. E., Hart, T. M., Stern, J. A., Li, X., Samii, V. F., Zekas, L. J., Scansen, B. A. & Bonagura, J. D. (2010). Detection of congestive heart failure in dogs by Doppler echocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1358-1368.
- Schober, K. E., Hart, T. M., Stern, J. A., Li, X., Samii, V. F., Zekas, L. J., Scansen, B. A. & Bonagura, J. D. (2011). Effects of treatment on respiratory rate, serum natriuretic peptide concentration, and Doppler echocardiographic indices of left ventricular filling pressure in dogs with congestive heart failure secondary to degenerative mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239, 468-479.
- Serfass, P., Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Nicolle, A., Benalloul, T., Laforge, H., Gau, C., Hébert, C., Pouchelon, J.-L. & Tissier, R. (2006). Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *Journal of Veterinary Cardiology*, 8, 11-18.
- Serres, F. J., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P. & Pouchelon, J.-L. (2006). Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229, 1772-1778.
- Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Nicolle, A. P. & Pouchelon, J.-L. (2007a). Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: Prevalence, survival, and prognostic factors (114 cases, 2001-2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 258-264.
- Serres, F., Chetboul, V., Gouni, V., Tissier, R., Sampedrano, C. C. & Pouchelon, J.-L. (2007b). Diagnostic value of echo-doppler and tissue doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1280-1289.
- Serres, F., Chetboul, V., Tissier, R., Poujol, L., Gouni, V., Sampedrano, C. C. & Pouchelon, J.-L. (2008). Comparison of 3 ultrasound methods for quantifying left ventricular systolic function: correlation with disease severity and prognostic value in dogs with mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 566-577.
- Serres, F., Pouchelon, J.-L., Poujol, L., Lefebvre, H., Trumel, C., Daste, T., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Tissier, R., Hawa, G. & Chetboul, V. (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 103-121.
- Singh, M. K., Johnson, L. R., Kittleson, M. D. & Pollard, R. E. (2012). Bronchomalacia in dogs with myxomatous mitral valve degeneration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 312-319.

- Sisson, D. D., Kwart, C. & Darke, P. G. (1999). Acquired valvular heart disease in dogs and cats. In P. R. Fox, D. D. Sisson & N. S. Moïse (Eds.), *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. (2nd ed.). (pp. 536-565). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Sisson, D. D. (2004). Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 1105-1126.
- Sisson, D. D. (2009). B-type natriuretic peptides. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S5-S7.
- Smith, P. J., French, A. T., Van Israël, N., Smith, S. G., Swift, S. T., Lee, A. J., Corcoran, B. M. & Dukes-McEwan, J. (2005). Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 46, 121-130.
- Soares, E. C., Larsson, M. A. & Pinto, A. F. (2004). Aspectos radiográficos da doença valvular crônica. *Ciência Rural*, 34 (1), 119-124.
- Stepien, R. L. (2009). Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50 (Suppl. 1), 34-43.
- Strickland, K. N. (2008). Pathophysiology and therapy of heart failure. In L. P. Tilley, F. W. Smith Jr., M. A. Oyama & M. M. Sleeper (Eds.), *Manual of Canine and Feline Cardiology*. (4th ed.). (pp. 288-314). St. Louis: Saunders, Elsevier.
- Suzuki, K., Aoyagi, S., Koie, H. & Asano, R. (2006). The effect of 7.2% hypertonic saline solution on M-mode Echocardiographic indices in normovolemic dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 68, 749-751.
- Suzuki, S., Ishikawa, T., Hamabe, L., Aytemiz, D., Huai-Che, H., Fukushima, R., Machida, N. & Tanaka, R. (2011a). The effect of furosemide on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 244-250.
- Suzuki, S., Fukushima, R., Ishikawa, T., Hamabe, L., Aytemiz, D., Huai-Che, H., Nakao, S., Machida, N. & Tanaka, R. (2011b). The effect of pimobendan on left atrial pressure in dogs with mitral valve regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1328-1333.
- Swenson, L., Häggström, J., Kwart, C. & Juneja, R. K. (1996). Relationship between parental cardiac status in cavalier king charles spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208, 2009-2012.
- Terzo, E., Di Marcello, M., McAllister, H., Glazier, B., Lo Coco, D., Locatelli, C., Palermo, V. & Brambilla, P. G. (2009). Echocardiographic assessment of 537 dogs with mitral valve prolapse and leaflet involvement. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50, 416-422.
- The BENCH Study Group. (1999). The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *Journal of Veterinary Cardiology*, 1, 7-18.

- The COVE Study Group. (1995). Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: results of the cooperative veterinary enalapril study group. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9, 243-252.
- The IMPROVE Study Group. (1995). Acute and short-term hemodynamic, echocardiography, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: results of the Invasive Multicenter PROspective veterinary evaluation of enalapril study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9, 234-242.
- Thrall, D. E. (2006). Radiographic distinction of heart disease versus heart failure. *Proceedings of The North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 7-11 January* (pp. 600-603) : International Veterinary Information Service.
- Tidholm, A., Ljungvall, I., Höglund, K., Westling, A. B. & Häggström, J. (2009). Tissue doppler and strain imaging in dogs with myxomatous mitral valve disease in different stages of congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1197-1207.
- Tidholm, A., Westling, A. B., Höglund, K., Ljungvall, I. & Häggström, J. (2010). Comparisons of 3-, 2-dimensional, and M-mode echocardiographical methods for estimation of left chamber volumes in dogs with and without acquired heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 1414-1420.
- Tou, P. S., Adin, B. D. & Estrada, H. A. (2006). Echocardiographic estimation of systemic systolic blood pressure in dogs with mild mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1127-1131.
- Uechi, M. (2012). Mitral valve repair in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 185-192.
- Uehara, Y. & Takahashi, M. (1998). Hemodynamic changes during administration of drugs for mitral regurgitation in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 60, 213-218.
- Verheule, S., Wilson, E., Everett, T., Shanbhag, S., Golden, C. & Olgin, J. (2003). Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. *Circulation*, 107, 2615-2622.
- Ware, W. A. (2007a). The normal cardiovascular system. In W. A. Ware (Ed.), *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine* (pp. 10-25). London: Manson Publishing Ltd.
- Ware, W. A. (2007b). Acquired valve diseases. In W. A. Ware (Ed.), *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine* (pp. 263-279). London: Manson Publishing Ltd.
- Ware, W. A. (2007c). Pulmonary hypertension. In W. A. Ware (Ed.), *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine* (pp. 340-350). London: Manson Publishing Ltd.
- Ware, W. A. (2009a). Acquired valvular and endocardial disease. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (4th ed.). (pp. 114-127). St. Louis: Mosby, Elsevier.
- Ware, W. A. (2009b). Management of heart failure. In R. W. Nelson & C. G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (4th ed.). (pp. 53-72). St. Louis: Mosby, Elsevier.

Yang, S.-S., Han, W., Zhou, H.-Y., Dong, G., Wang, B.-C., Huo, H., Wei, N., Cao, Y., Zhou, G., Xiu, C.-H. & Li, W.-M. (2008). Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chinese Medical Journal*, 121, 38-42.

Anexo I – Descrição das Actividades de Estágio

1. Clínica Veterinaria de la Universidad de La Salle

O estágio curricular de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária iniciou-se no dia 9 de Agosto de 2010 na Clínica Veterinaria de la Universidad de La Salle, situada em Bogotá, Colômbia. Sob a orientação do Dr. Juan Pablo Pinedo Méndez e restante corpo clínico docente, com um horário das 07.00h às 17.00h de Segunda-feira a Sábado, o aluno foi integrado nas actividades diárias dos serviços de Medicina Interna, Cirurgia, Hospitalização, Imagiologia, Cuidados Intensivos e Triagem de animais de companhia e exóticos. Por ser um hospital escolar com instalações adequadas, bem equipado, e com um corpo clínico composto por médicos veterinários de diversas áreas de interesse, o estágio nesta instituição permitiu um primeiro contacto prático com várias especialidades clínicas, tais como dermatologia, oftalmologia, cardiologia, ortopedia, nutrição e neurologia. O período de estágio na Universidad de La Salle desenrolou-se até ao dia 26 de Novembro de 2010, e permitiu ainda um contacto de duas semanas com actividades clínicas de campo em bovinos, e outras duas semanas em medicina interna e cirurgia de equinos em regime hospitalar e de ambulatório.

2. The Liphook Equine Hospital

O segundo período de estágio curricular teve lugar no supracitado hospital veterinário de equinos, situado no Reino Unido, e foi orientado pelo Dr. Tim Phillips. Desempenhando as funções de “Student Extern”, durante uma semana o aluno participou em diversas cirurgias ortopédicas e de tecidos moles, bem como em várias consultas de medicina interna, imagiologia, avaliação e diagnóstico de claudicações, acompanhamento e tratamento de animais internados, e fisioterapia equina.

3. Rossdales Equine Hospital

As actividades de estágio prosseguiram no âmbito de medicina interna e cirurgia de equinos, durante o mês de Maio de 2011, no Rossdales Equine Hospital em Newmarket, Reino Unido. Assumindo de novo as funções de “Student Extern”, a quem é requerida disponibilidade total 24h durante os 7 dias da semana, o aluno foi integrado na equipa multidisciplinar deste hospital, onde sob orientação do Professor Timothy Greet e do Dr. Richard Payne participou em diversas cirurgias e acompanhou actos médicos das mais variadas especialidades clínicas. Numa região onde predominam cavalos de raças cuja principal aptidão zootécnica é a corrida, as lesões músculo-esqueléticas e restantes patologias relacionadas com essa actividade desportiva equina constituíam o principal motivo de admissão de animais no hospital. Desse modo, a função do “Student Extern” é primariamente o acompanhamento de todos os casos cirúrgicos,

de urgência ou electivos, participando activamente nas intervenções como ajudante de cirurgião e instrumentista. As restantes responsabilidades do aluno referiam-se ao acompanhamento dos animais desde o maneio pré-operatório à recuperação pós-cirúrgica, ajudando na indução e monitorização anestésica quando não era chamado a participar directamente nas cirurgias. Sendo uma referência a nível internacional na prestação de cuidados médico-veterinários a equinos, o Rosssdales Equine Hospital conta com instalações de vanguarda e privilegia técnicas inovadoras e especializadas, como a artroscopia, a laparoscopia, a cirurgia laser, e outras abordagens médico-cirúrgicas que constituíram uma mais-valia importante no processo dinâmico de aprendizagem que é o estágio curricular.

4. CardioVet e Clínica do Animal

O quarto e último período de estágio teve a duração de 4 meses, começando em Setembro de 2011 e terminando em Dezembro do mesmo ano, com um horário de aproximadamente 9 horas diárias, 5 dias por semana. Durante este tempo foi privilegiada a área de cardiologia de pequenos animais, assumindo especial destaque o diagnóstico por imagem de doentes cardíacos através do serviço de ecocardiografia móvel prestado pelo Dr. Rui Máximo. O acompanhamento diário de exames complementares de diagnóstico e consultas de referência em cardiologia, com a orientação do Dr. Rui Máximo, possibilitou um aprofundar de conhecimentos nesta área de interesse veterinária, que culminou com a realização do presente trabalho.

Complementarmente às actividades atrás descritas, sempre que não estavam agendas consultas de cardiologia ou ecocardiografias, o estágio prosseguia em medicina interna e cirurgia de animais de companhia, na Clínica do Animal, situada na Bobadela, Loures. Os serviços prestados nesta clínica incluem anestesia e cirurgia, tanto de tecidos moles como ortopédica; consultas de medicina interna, dermatologia, odontologia, oncologia, reprodução e obstetrícia, ortopedia, oftalmologia e medicina preventiva; imagiologia, nomeadamente exames radiográficos e ecográficos; consultas de animais exóticos; e análises laboratoriais. O acompanhamento das actividades diárias realizadas na Clínica do Animal permitiu adicionar ao estágio curricular uma componente mais generalista de medicina interna e cirurgia de animais de companhia, que veio complementar o processo de aprendizagem simultâneo que estava a ser desenvolvido na área de cardiologia.

Pela importância para o presente trabalho, apresenta-se em seguida a estatística descritiva das actividades de estágio desenvolvidas no serviço de ecocardiografia veterinária móvel, CardioVet.

Tabela 2. Distribuição da população examinada por espécie animal.

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Canídeos	218	93,2
Felídeos	16	6,8
Total	234	100

Tabela 3. Distribuição de exames realizados.

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
ECG Simples	2	0,9
Ecocardiografia + ECG	9	3,8
Ecocardiografia	13	5,6
Reavaliação		
Ecocardiografia Simples	208	88,9
Ecografia Torácica	1	0,4
Pericardiocentese	1	0,4
Total	234	100

Legenda. ECG: electrocardiograma

Tabela 4. Distribuição de diagnósticos electrocardiográficos.

	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Bloqueio AV 1º Grau	2	18,2
Bloqueio AV 2º Grau Mobitz II	1	9,1
Bloqueio AV 3º Grau	1	9,1
VPC's Isolados Esquerdos	1	9,1
Bradicardia Sinusal	1	9,1
Ritmo Sinusal	1	9,1
Fibrilação Atrial	3	27,2
Ritmo Idioventricular	1	9,1
Total	11	100

Legenda. AV: atrioventricular; VPC's: complexos ventriculares prematuros

Tabela 5. Distribuição de diagnósticos ecográficos.

Diagnóstico Ecográfico	Condições Associadas	FA	FR (%)
ARVC Boxer	n/a	3	1,3
Hipertensão Pulmonar	n/a	1	0,4
	Brônquite Crônica	1	0,4
	Dirofilariose	1	0,4
Cardiomiopatia Dilatada	n/a	4	1,7
DCRV	n/a	1	0,4
DDCVM	n/a	112	48,3
	Brônquite Crônica	1	0,4
	Hipertensão Pulmonar	4	1,7
	Hipertensão sistêmica	3	1,3
	Hipotireoidismo	1	0,4
	Insuficiência Aórtica	1	0,4
	DDCVT	2	0,9
Displasia Mitral	n/a	2	0,9
Displasia Tricúspide	n/a	2	0,9
Efusão Pericárdica Idiopática	n/a	1	0,4
Estenose Dinâmica RVOT	n/a	2	0,9
Cardiomiopatia Hipertrófica	n/a	8	3,4
	SAM	1	0,4
Massa Átrio Direito	n/a	1	0,4
Massa Átrio Esquerdo	n/a	1	0,4
Massa Mediastínica	n/a	1	0,4
PDA	n/a	3	1,3
Pericardiocentese	n/a	1	0,4
Estenose Pulmonar	n/a	1	0,4
Estenose Sub-aórtica	n/a	3	1,3
UCM	n/a	1	0,4
Defeito do Septo Ventricular	n/a	1	0,4
Normal	n/a	68	29,3
Total		232	100

Legenda. ARVC Boxer: cardiomiopatia arritmogénica ventricular direita do boxer; DCRV: dupla câmara do ventrículo direito; DDCVM: doença degenerativa crónica da válvula mitral; DDCVT: doença degenerativa crónica da válvula tricúspide; Estenose Dinâmica RVOT: estenose dinâmica do tracto de saída do ventrículo direito; SAM: movimento sistólico anterior da válvula mitral; PDA: persistência do canal arterial; UCM: cardiomiopatia felina indiferenciada; n/a: nada a assinalar

Tabela 6. Distribuição dos diagnósticos de doença degenerativa crônica da válvula mitral por grau de gravidade segundo a escala ISACHC.

DDCVM (ISACHC)	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
IA	31	25
IB	17	13,7
II	48	38,7
IIIA	26	21
IIIB	2	1,6
Total	124	100

Anexo II – Raças Predispostas ao Desenvolvimento de Doença Degenerativa Crónica da Válvula Mitral

Tabela 7. Raças predispostas a desenvolver DDCVM (adaptado de Parker & Kilroy-Glynn, 2012).

Raça	Altura (cm)	Peso (Kg)
Chihuahua	15	2
Maltês	23	2
Yorkshire Terrier	15	3
Caniche - Toy	25	4
Papillon	24	4
Pequinês	19	4
Pinscher Miniatura	28	5
Bichon Bolonhês	19	5
Dachshund	18	5 e 11 ^a
Shih Tzu	24	6
Cairn Terrier	25	6
Schnauzer Miniatura	33	6
Bichon Frisé	25	6
Cavalier King Charles Spaniel	32	7
Pug	33	7
Caniche Miniatura	32	7
West Highland White Terrier	28	8
Fox Terrier	38	8
Boston Terrier	41	9
Welsh Terrier	38	9
Whippet	48	10
Bull Terrier	31 e 53 ^a	11 e 27 ^a
Cocker Spaniel Americano	37	12
Beagle	36	12
Caniche Médio	38	26
Pastor Alemão	64	37
Dogue Alemão	81	66
^a tamanhos para as versões miniatura e padrão da raça		

Anexo III – Principais Efeitos Cardiovasculares dos Diversos Sistemas Neuro-Humorais

Tabela 8. Principais efeitos cardiovasculares dos diversos sistemas neuro-humorais (adaptado de Oyama, 2009).

Sistema	Estímulo Desencadeador	Moléculas Sinalizadoras	Orgãos Alvo	Efeito
Sistema Nervoso Simpático	Baroreceptores Quimiorreceptores*	Norepinefrina Epinefrina	Músculo liso vascular Coração	Vasoconstrição Taquicardia Aumento da Contractilidade
Renina-Angiotensina-Aldosterona	Baroreceptores Quimiorreceptores [†]	Angiotensina II	Músculo liso vascular Coração Rins Glândulas Adrenais Sistema Nervoso Central	Vasoconstrição Hipertrofia Retenção de Sódio Libertação de Aldosterona Aumento da Sede
Sistema de Péptidos Natriuréticos	Distensão do Miocárdio	ANP BNP (CNP)	Rins Músculo liso vascular Coração	Natriurese Diurese Vasodilatação Antifibrótico
Sistema Arginina Vasopressina	Osmoreceptores Baroreceptores	Arginina Vasopressina	Músculo liso vascular Ducto colector	Vasoconstrição Reabsorção de Água
Endotelina-1	Células Endoteliais	Endotelina-1	Músculo liso Vascular Coração	Vasoconstrição (ET-A) Vasodilatação (ET-B) Aumento da contractilidade
*Sistema nervoso central, seio carotídeo, arco aórtico, artérias renais aferentes e coração				
[†] Células justaglomerulares e mácula densa				

Anexo IV – Valores Médios de VHS de Algumas Raças de Cães

Tabela 9. Valores médios de VHS (desvio padrão) obtidos através de radiografia torácica lateral de 6 raças de cães (adaptado de Lamb et al., 2001).

Raça	Tipo de Doença		
	Normal	Pulmonar	Cardíaca
Boxer	11,6 (0,8)	11,3 (0,6)	12,1 (0,9)
Labrador Retriever	10,8 (0,6)	10,7 (0,5)	11,5 (1,0)
Pastor Alemão	9,7 (0,7)	10,0 (0,7)	11,1 (1,0)
Dobermann	10,0 (0,6)	10,2 (0,6)	11,1 (1,0)
Cavalier King Charles Spaniel	10,6 (0,5)	10,6 (0,7)	12,4 (1,5)
Yorkshire Terrier	9,7 (0,5)	9,7 (0,6)	11,2 (0,9)

Anexo V – Avaliação Ecocardiográfica do Cão com Regurgitação Mitral

Tabela 10. Avaliação Ecocardiográfica do Cão com Regurgitação Mitral (adaptado de Bonagura & Schober, 2009)

Ritmo Cardíaco

- Ter em conta os efeitos de alterações do ritmo nas variáveis ecocardiográficas
- Impacto da fibrilação atrial (quando presente)

Lesões Valvulares

- Espessamento
- Ruptura de Cordas Tendíneas
- Anomalias no movimento
 - Prolapso
 - Folhetos ondulantes

Remodelação Cardíaca

Dilatação atrial esquerda

- Aumento do diâmetro da câmara em modo-M ou 2D
- Aumento do diâmetro do átrio esquerdo em relação ao diâmetro da aorta em modo-M ou 2D
- Aumento do rácio entre o diâmetro do átrio esquerdo e a raiz da aorta em modo-M ou 2D
- Dilatação da entrada das veias pulmonares
- Abaulamento do septo atrial para a direita

Dilatação do ventrículo esquerdo

- Aumento do diâmetro no final da diástole
- Aumento da esfericidade - arredondamento do apex
- Câmara ventricular esquerda dilatada na imagem de eixo-curto

Lesões do Coração Direito

- Espessamento ou prolapso da válvula tricúspide
- Aumento das câmaras cardíacas direitas
- Dilatação da artéria pulmonar

Tabela 10. Continuação

Gravidade de Regurgitação Mitral
Métodos de Doppler de Cor
Análise da câmara recipiente (comprimento e largura do jacto regurgitante)
Método PISA para estimar a taxa de fluxo regurgitante e o volume regurgitante
Largura da vena contracta do jacto de RM
Métodos de Doppler Contínuo e Pulsátil
Força do sinal regurgitante
Duração do jacto de RM
Regurgitação para as veias pulmonares (reversão sistólica do fluxo)
Magnitude do pico de velocidade de RM (medindo o gradiente de pressão entre o VE e o AE)
Contorno do jacto de RM (arredondado <i>versus</i> pontiagudo)
Estimativa do volume regurgitante (volume de ejeção total do VE - volume de ejeção aórtico)
Cálculo do orifício de regurgitação efectivo (indexado à área de superfície corporal)
Pressão Arterial Pulmonar
Velocidade do jacto de regurgitação tricúspide elevada (indicando hipertensão pulmonar)
Velocidade do jacto de regurgitação pulmonar elevada (indicando hipertensão pulmonar)
Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo
Evidências de função global ou regional do VE limitada
Função Ventricular Diastólica
Evidências de anomalias do relaxamento relacionadas com a idade ou redução da complacência do VE
Pressões de Enchimento Ventricular
Evidências de aumento das pressões atriais esquerdas e venosas pulmonares
Legenda. RM: regurgitação mitral; LV: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; PISA: método do fluxo de convergência proximal

Anexo VI – Avaliação Ecocardiográfica da Função e Pressões de Enchimento do Ventrículo Esquerdo no Cão com Regurgitação Mitral

Tabela 11. Avaliação Ecocardiográfica da Função e Pressões de Enchimento do Ventrículo Esquerdo no Cão com Regurgitação Mitral (adaptado de Bonagura & Schober, 2009).

Função Sistólica do Ventrículo Esquerdo Debilitada

- Fracção de ejeção normal a reduzida num cenário de RM moderada a grave
- Fracção de encurtamento normal a reduzida num cenário de RM moderada a grave
- Índice de volume ou diâmetro no final da diástole aumentado
- Amplitude do movimento da parede livre do VE reduzida
- Espessura da parede do VE reduzida
- Deformação global ou regional do miocárdio diminuída
- Índice de deformação global ou regional do miocárdio diminuído

Função Diastólica Debilitada

- Rácio E/A de fluxo transmitral reduzido (anomalia de relaxamento)
- Velocidade E' e rácio E'/A' de Doppler Tecidual reduzidos (anomalia de relaxamento)
- Velocidade E' normal num cenário de pré-carga do VE elevada
- Índice de deformação sistólica diminuído
- Padrão de enchimento restritivo com um rácio E/A de fluxo transmitral elevado (distensibilidade do VE diminuída)

Pressões de Enchimento Elevadas

- Volume ou diâmetro no final da diástole aumentado
- Padrão de enchimento pseudo-normal (rácio E/A normal) num cão > 10 anos de idade ou com uma anomalia de relaxamento previamente reconhecida
- Velocidade da onda de enchimento precoce (E) de fluxo transmitral aumentada
- Rácio E/E' no Doppler Tecidual aumentado
- Tempo de desaceleração da onda E de fluxo transmitral encurtado
- Tempo de relaxamento isovolumétrico encurtado
- Rácio entre a onda E e o tempo de relaxamento isovolumétrico aumentado

Legenda. RM: regurgitação mitral; VE: ventrículo esquerdo; E': movimento do miocárdio no início da diástole; A': movimento do miocárdio no final da diástole

Anexo VII - Fontes de Variabilidade Ecocardiográfica

Tabela 12. Fontes de variabilidade ecocardiográfica (adaptado de Brown & Gaillot, 2008)

Aquisição da Imagem	Variação Genética
Técnica do observador	Tamanho corporal
Definições do ecógrafo	Variabilidade entre espécies
	Variabilidade entre raças
Medições a partir das imagens	Variabilidade individual
Técnica do observador	
Variações Hemodinâmicas (curto prazo)	Fisiopatologia
Equilíbrio autonómico	Consequências das doenças
Pré-carga	Remodelação cardiovascular
Pós-carga	
Contractilidade	
Frequência cardíaca	
Drogas	
Variações ambientais (longo prazo)	Métodos Interpretativos
Nutrição	Experiência do observador
Nível de treino atlético	Métodos estatísticos
Drogas	Espectro da normalidade
	Disponibilidade de dados

Anexo VIII – Recomendações do Painel de Especialistas ACVIM Para o Tratamento de Cães com DDCVM nas Diversas Classes de Insuficiência Cardíaca

Tabela 13. Recomendações do painel de especialistas ACVIM para o tratamento de cães com DDCVM nas diversas classes de insuficiência cardíaca (segundo a escala ACVIM) (adaptado de Atkins, 2011)

Classe A
Consensual
<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum tratamento médico ou dietético recomendado • Cães com regurgitação mitral não devem ser utilizados como reprodutores

Classe B1	Classe B2
Consensual	Maioria dos Especialistas
<ul style="list-style-type: none"> • Nenhum tratamento médico ou dietético recomendado 	<ul style="list-style-type: none"> • IECAs • Dieta de alta palatabilidade com restrição moderada de sódio • Utilização de β-bloqueadores não recomendada por falta de ensaios clínicos

Tabela 13. Continuação

Classe Ca	
Consensual	Maioria dos Especialistas
<ul style="list-style-type: none"> •Furosemida (PO, IM, IV ou CRI) •Pimobendan •Oxigenoterapia por jaula de oxigénio ou cânula nasal •Remoção mecânica de fluido torácico ou abdominal •Aliviar a dispneia/desconforto através de temperatura ambiental, humidade e posicionamento corporal apropriados •Sedação com buprenorfina e/ou acepromazina ou morfina •Nitroprussiato (vasodilatador misto) e/ou Dobutamina (efeito inotrópico, redução da pós-carga, redução do tamanho do orifício de regurgitação mitral) via CRI 	<ul style="list-style-type: none"> •IECAs, com base em resultados de pesquisa em medicina humana que avaliaram o efeito IV de enaprilato (o metabolito activo do enalapril) e nos resultados do ensaio clínico IMPROVE

Classe Cc	
Consensual	Maioria dos Especialistas
<ul style="list-style-type: none"> •Furosemida PO •IECAs •Pimobendan •Utilização de β-bloqueadores não recomendada em doentes com sinais de ICC 	<ul style="list-style-type: none"> •Dieta de alta palatabilidade com restrição moderada de sódio •Espironolactona •Digoxina para suporte inotrópico e para atrasar a resposta ventricular à fibrilação atrial em cães que a manifestem

Tabela 13. Continuação

Classe Da	
Consensual	Maioria dos Especialistas
<ul style="list-style-type: none"> • Doses máximas recomendadas ou toleradas de Furosemida, Pimobendan e IECAs • Quando indicados, os agentes antiarrítmicos devem ser utilizados antes de o doente ser considerado refractário à terapia convencional • Furosemida adicional (IV, IM, bolus ou CRI) até diminuir o stresse respiratório ou por um máximo de 4 horas se a função renal for adequada • Remoção mecânica de fluido torácico ou abdominal para melhorar a respiração/conforto • Aliviar a dispneia/desconforto através de temperatura ambiental, humidade e posicionamento corporal apropriados • Sedação com buprenorfina e/ou acepromazina ou morfina • Ventilação mecânica e suplementação de oxigénio • Redução vigorosa da pós-carga em cães que possam tolerar vasodilatação arterial (nitroprussiato, hidralazina, amlodipina) • Nitroprussiato (vasodilatador misto) e/ou Dobutamina (efeito inotrópico, redução da pós-carga, redução do tamanho do orifício de regurgitação mitral) via CRI 	<ul style="list-style-type: none"> • IECAs, com base em resultados de pesquisa em medicina humana que avaliaram o efeito IV de enaprilato (o metabolito activo do enalapril) e nos resultados do ensaio clínico IMPROVE

Tabela 13. Continuação

Classe Dc
Consensual
<ul style="list-style-type: none"> •Continuar a terapia com Furosemida, Pimobendan e IECAs, como ajustado em Da •Aumentar a dose de Furosemida se necessário para diminuir o edema pulmonar ou efusões de cavidades corporais •Monitorizar a função renal cada 12 ou 24 horas após aumentar a dose de furosemida •Espironolactona, se não tiver sido iniciada previamente •Utilização de β-bloqueadores não recomendada a não ser que se possam controlar os sinais de ICC •Dieta de alta palatabilidade com restrição moderada de sódio

Legenda: As classes C e D são subdivididas considerando os animais que requerem tratamento hospitalar (Ca e Da) e os que podem receber cuidados em casa (Cc e Dc); PO: per os; IM: intramuscular; IV: endovenoso; CRI: infusão contínua

Anexo IX - Modelo do Questionário de Qualidade de Vida Entregue aos Donos dos Cães Incluídos no Estudo

Breve Questionário Sobre Parâmetros de Qualidade de Vida em Cães com Insuficiência da Válvula Mitral

No seguimento do exame ecocardiográfico do seu cão venho solicitar-lhe que dispense alguns minutos do seu tempo para preencher este breve questionário. Peço-lhe que responda às perguntas com base no estado do seu animal à data da consulta, para evitar influência de possíveis medicações iniciadas posteriormente.

* Required

Nome do Animal *

Idade *

Sexo *

☐ M

☐ F

Raça *

Peso *

☐ <20 Kg

☐ >20 Kg

Data da consulta em que lhe foi facultado este questionário *

aaaa-MM-dd

O seu cão tem tosse? *

☐ Não

☐ 1 Vez por semana ou menos

☐ Várias vezes por semana

☐ Todos os dias

☐ Várias vezes por dia

☐ Várias vezes por dia e durante a noite

O seu cão cansa-se mais do que o habitual? *

- ☐ Não
- ☐ Sim, quando faz exercício intenso
- ☐ Sim, depois de passeios mais longos / exercício moderado
- ☐ Sim, depois de um pequeno passeio / exercício ligeiro
- ☐ Sim, está a "arfar" mesmo quando está em repouso

As seguintes perguntas serão classificadas segundo uma escala de 10 pontos sendo que o valor "1" corresponde a "Muito Insuficiente" e o valor "10" a "Excelente"

Como classifica o apetite do seu cão? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Como classifica a vontade e capacidade do seu cão em interagir com o dono ou outras pessoas? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Como classifica, tendo em conta o que seria habitual, a vontade do seu cão em ir à rua? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Que grau de conforto considera que o seu cão tem enquanto dorme? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Como considera globalmente a qualidade de vida do seu cão? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

Para terminar, por favor indique se o seu cão teve episódios de síncope (desmaio). *

☐ Sim

☐ Não

Muito obrigado pela sua participação!

Powered by [Google Docs](#)

[Report Abuse](#) - [Terms of Service](#) - [Additional Terms](#)

Anexo X - Distribuição Gráfica dos Resultados Referentes à Caracterização da Amostra do Estudo

Gráfico 10. Distribuição ordenada das diferentes raças dos animais incluídos na amostra.

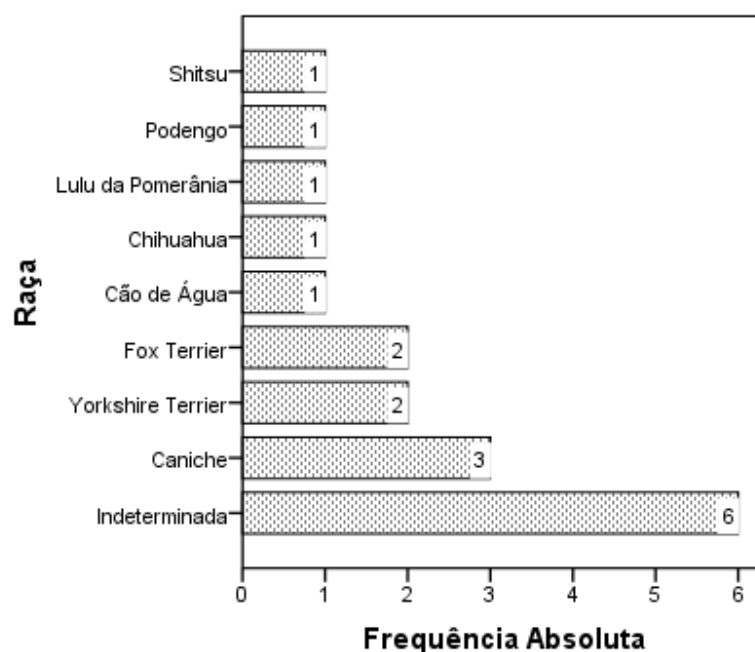


Gráfico 11. Histograma representativo da distribuição das idades dos animais da amostra.

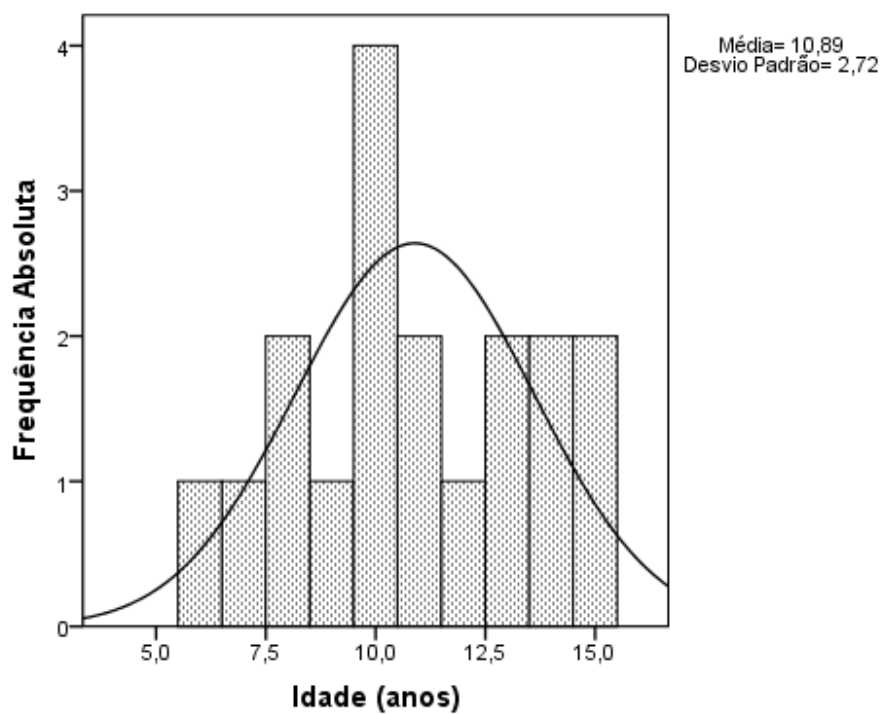


Gráfico 12. Distribuição dos animais da amostra em função do gênero.

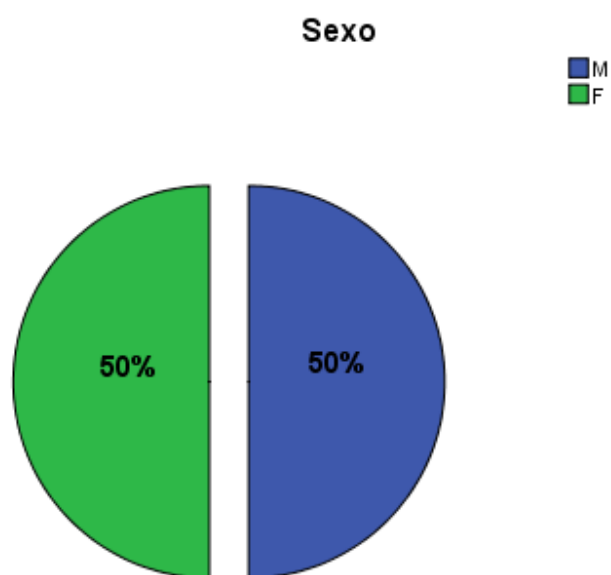


Gráfico 13. Distribuição dos animais da amostra em função do peso.

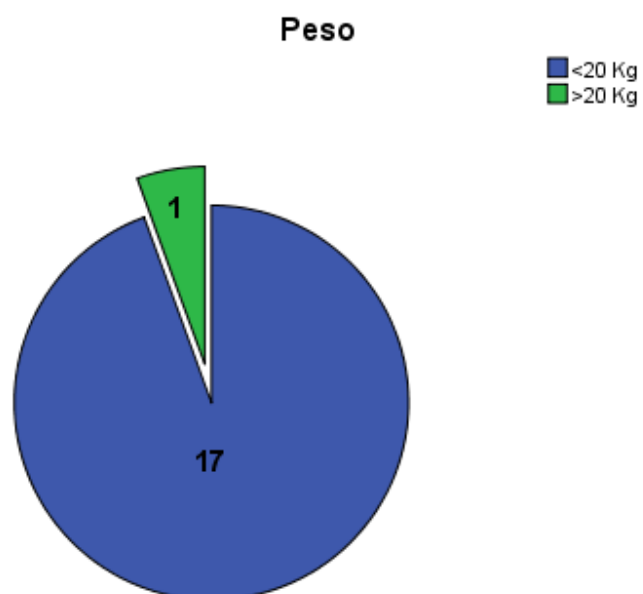


Gráfico 14. Distribuição dos animais da amostra em função da classificação funcional de insuficiência cardíaca segundo a escala ISACHC.

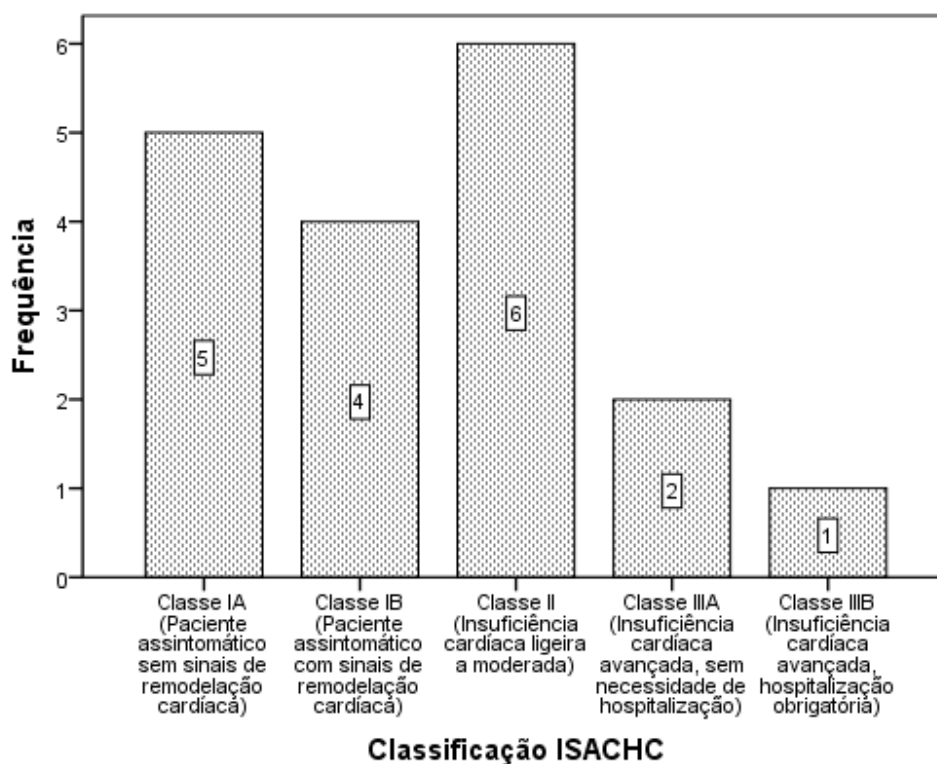


Gráfico 15. Distribuição dos tipos e graus de sopros cardíacos auscultados nos animais da amostra.

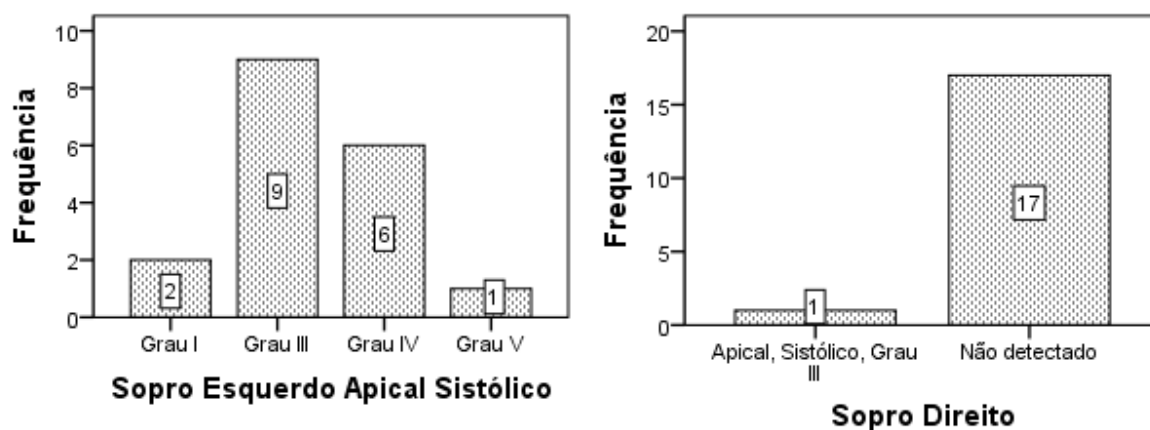


Gráfico 16. Distribuição dos animais da amostra em função da frequência cardíaca.

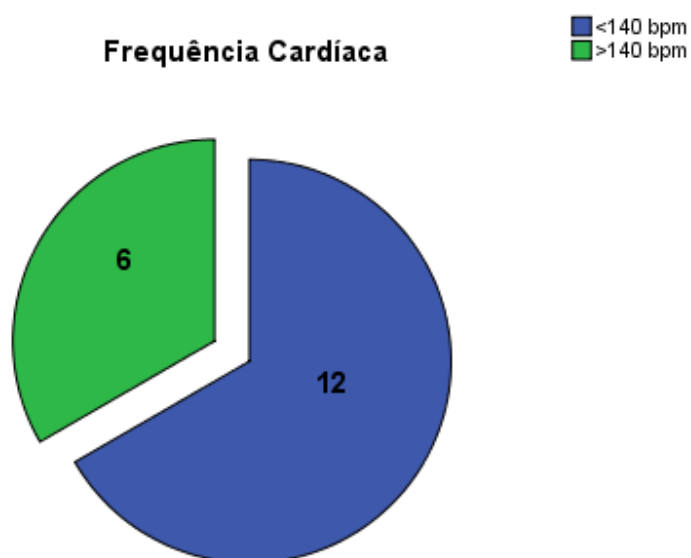


Gráfico 17. Distribuição dos animais da amostra em função da presença ou não de dispneia.

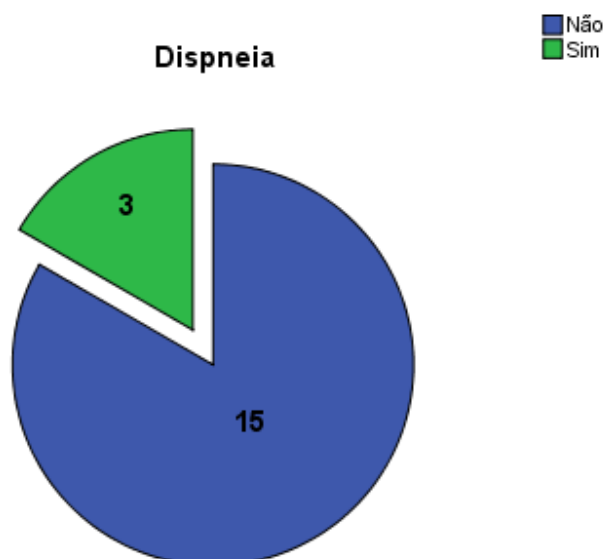


Gráfico 18. Distribuição dos animais da amostra em função do pulso femoral.

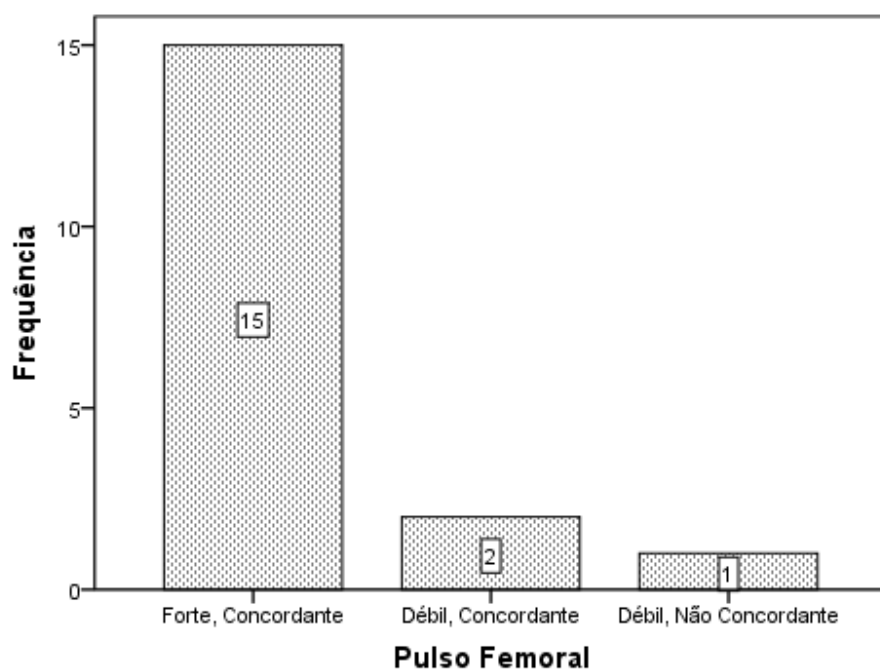
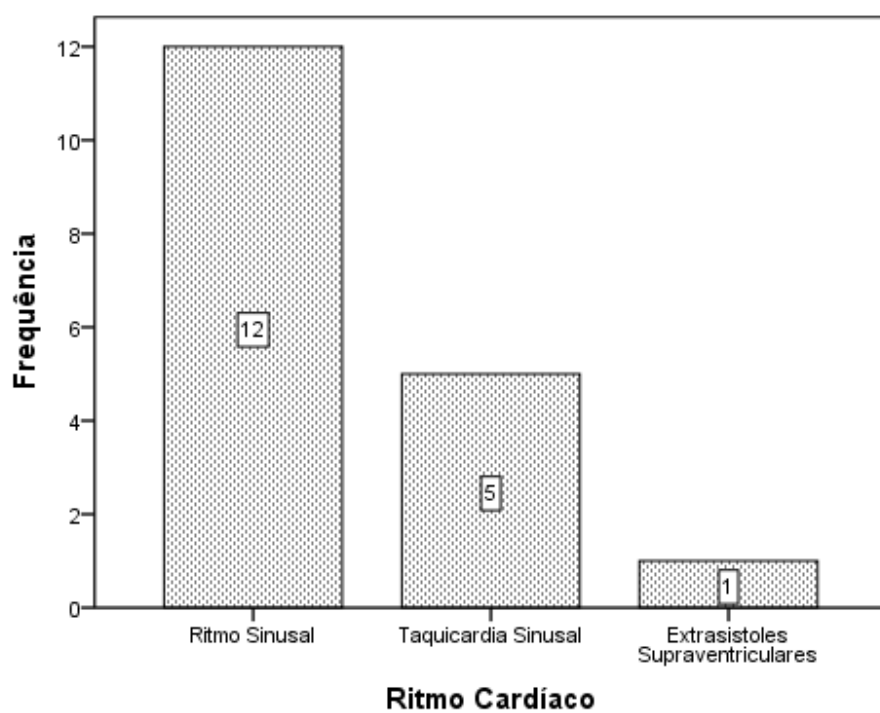


Gráfico 19. Distribuição dos animais da amostra em função do ritmo cardíaco.



Anexo XI - Distribuição Gráfica dos Resultados Referentes ao Exame Ecocardiográfico dos Animais Incluídos no Estudo

Gráfico 20. Histograma representativo da distribuição dos valores do rácio LA:Ao.

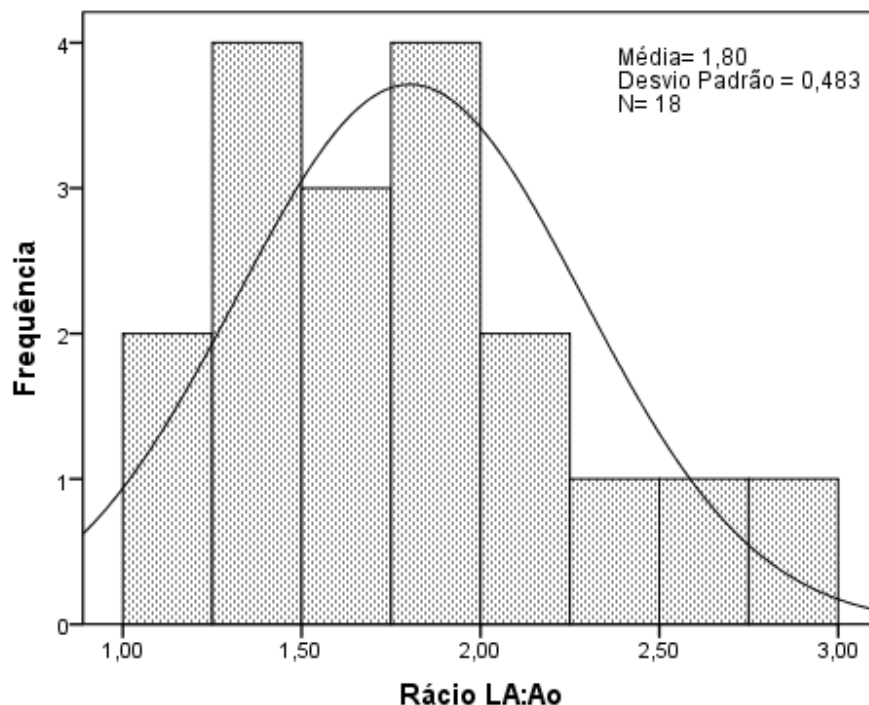


Gráfico 21. Distribuição dos animais da amostra em função do tipo de padrão de fluxo transmitral.

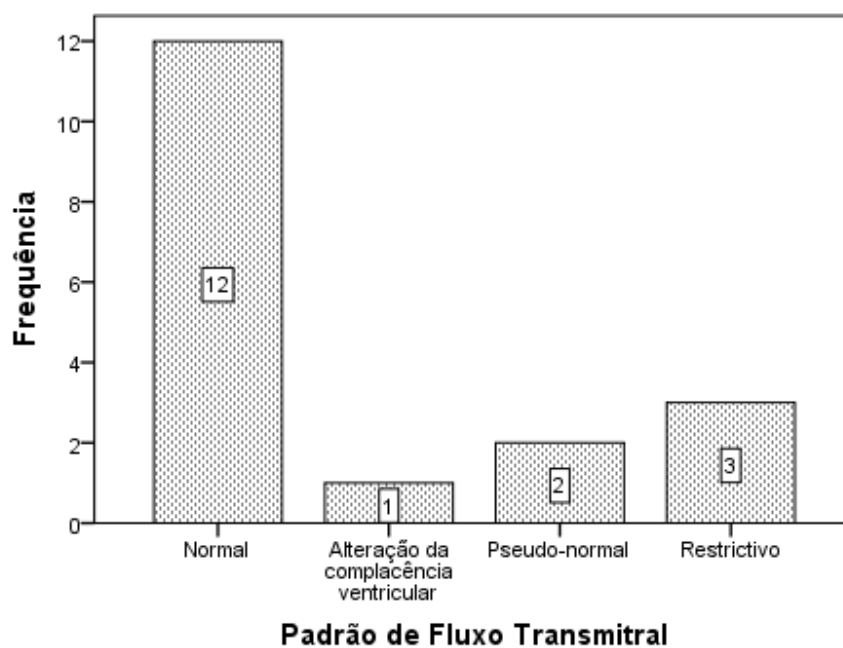


Gráfico 22. Distribuição dos animais da amostra em função do rácio ARJ/LAA.

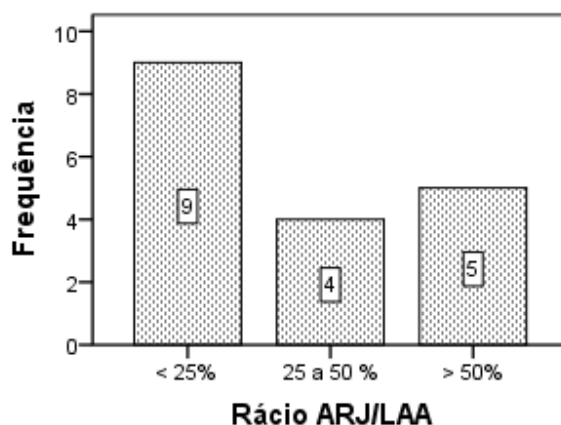


Gráfico 23. Distribuição dos animais da amostra em função do rácio LVEDD:Ao.

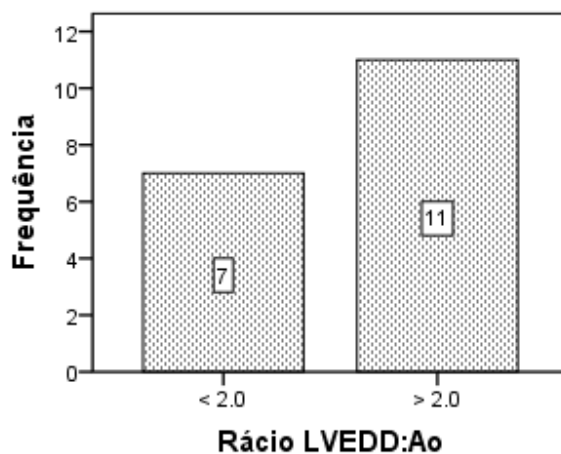


Gráfico 24. Distribuição dos animais da amostra em função da presença ou não de prolapso da válvula mitral.

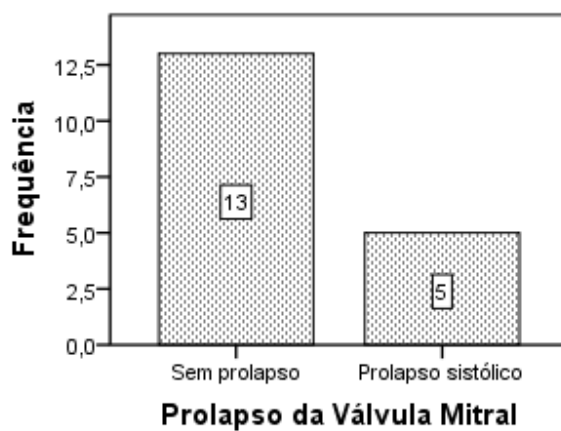


Gráfico 25. Distribuição dos animais da amostra em função do rácio E:IVRT.

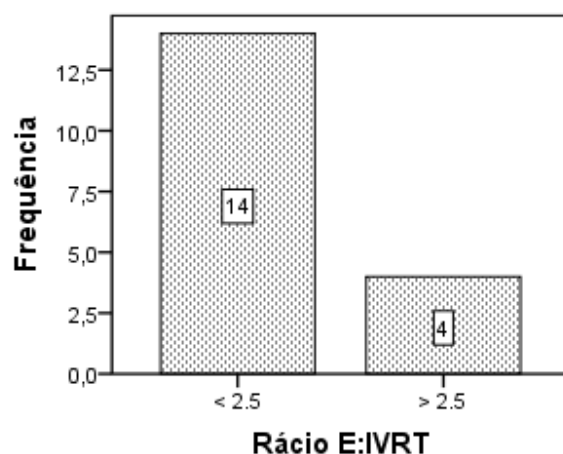


Gráfico 26. Distribuição dos animais da amostra segundo o tempo de desaceleração da onda E.

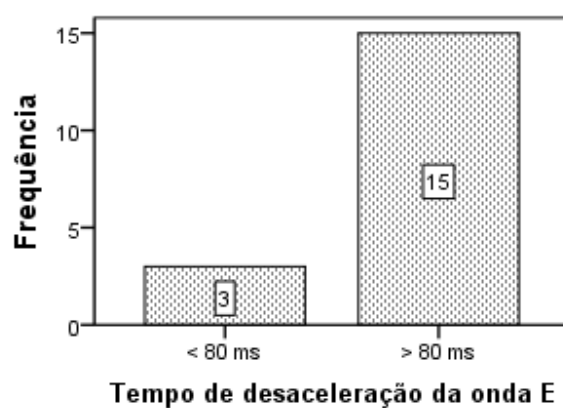


Gráfico 27. Distribuição dos animais da amostra em função do pico de velocidade da onda E.

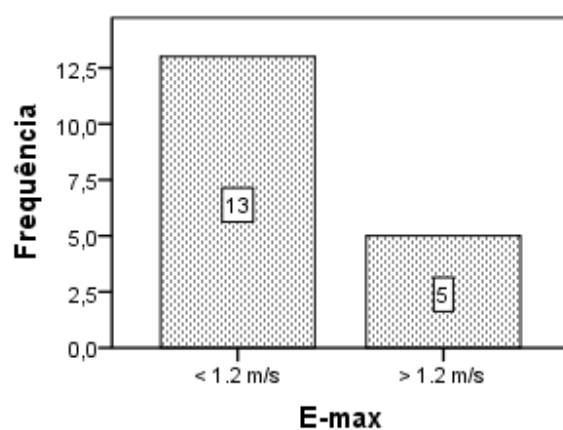


Gráfico 28. Distribuição dos animais da amostra em função da fracção de encurtamento.

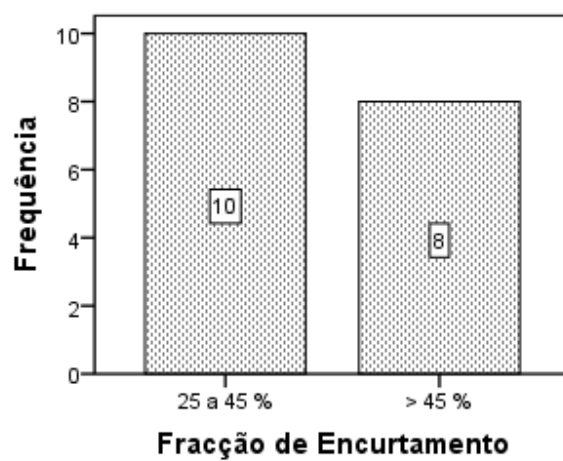
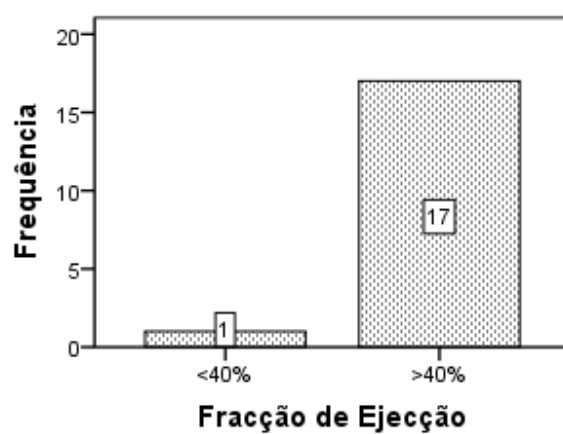


Gráfico 29. Distribuição dos animais da amostra em função da fracção de ejeção.



Anexo XII - Distribuição Gráfica dos Resultados Referentes às Respostas dos Donos ao Questionário de Qualidade de Vida dos Animais Incluídos no Estudo

Gráfico 30. Distribuição dos animais da amostra em função da ocorrência e frequência de tosse.

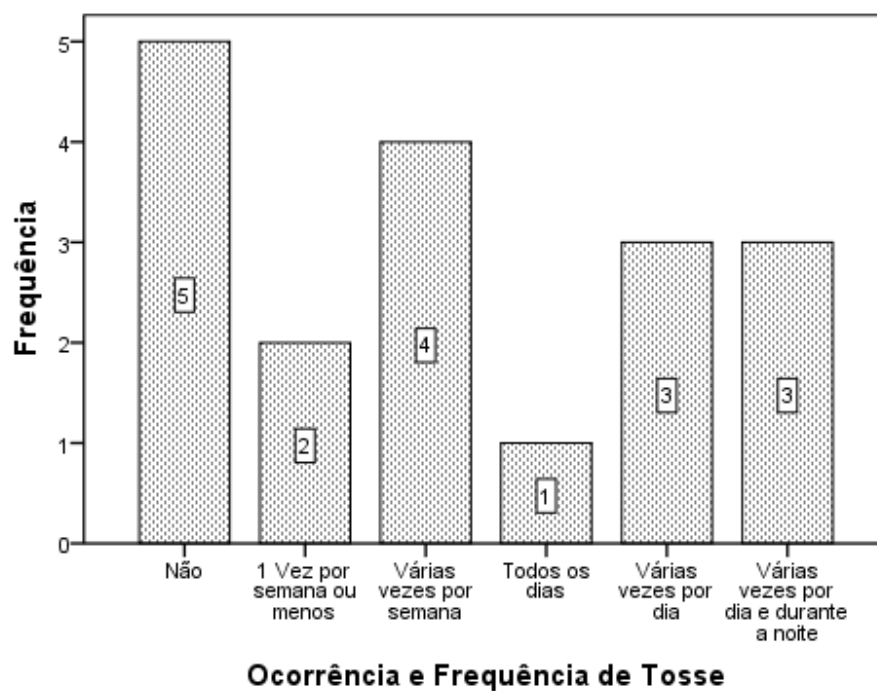


Gráfico 31. Distribuição dos animais da amostra em função da intolerância ao exercício.

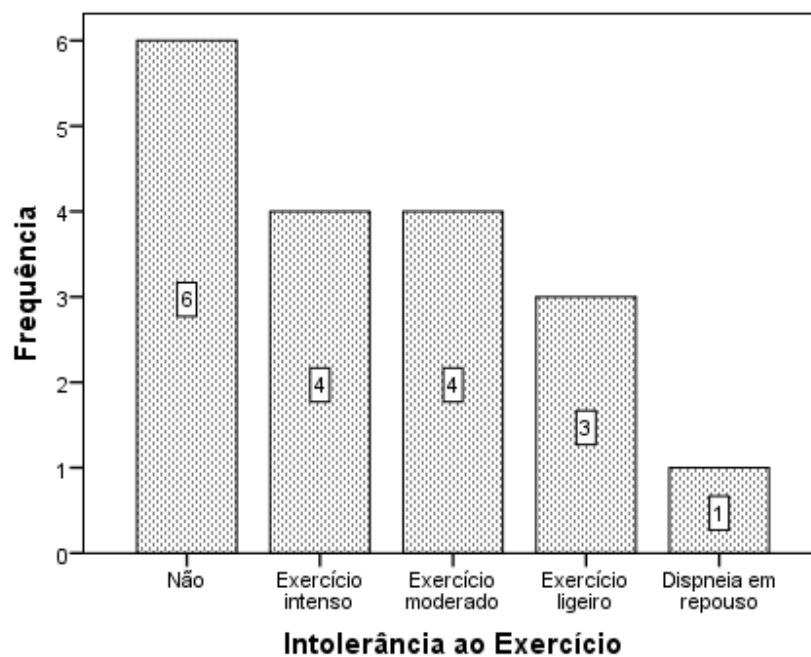


Gráfico 32. Histograma representativo das respostas dos donos, numa escala de 0 a 10, relativamente ao apetite do seu cão.

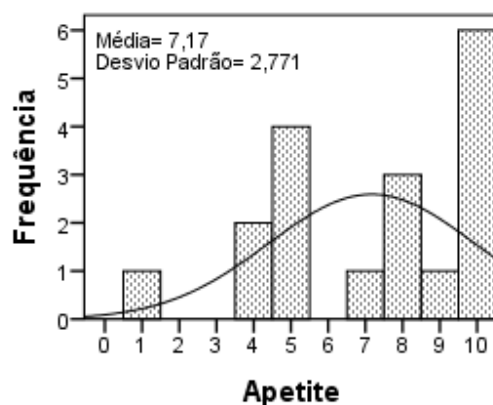


Gráfico 33. Histograma representativo das respostas dos donos, numa escala de 0 a 10, relativamente à vontade e capacidade do seu cão em interagir com o dono ou outras pessoas.

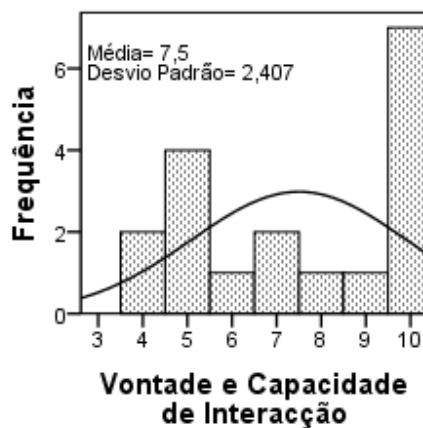


Gráfico 34. Histograma representativo das respostas dos donos, numa escala de 0 a 10, relativamente à vontade de ir à rua do seu cão.

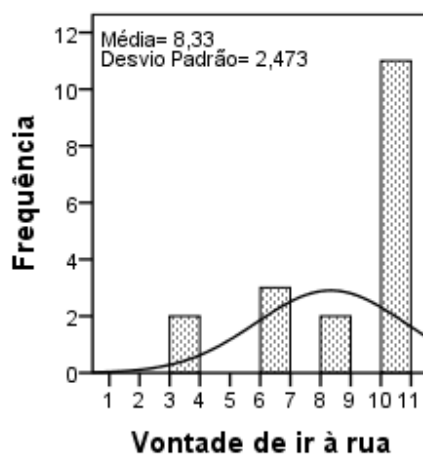


Gráfico 35. Histograma representativo das respostas dos donos, numa escala de 0 a 10, relativamente ao conforto nocturno do seu cão.

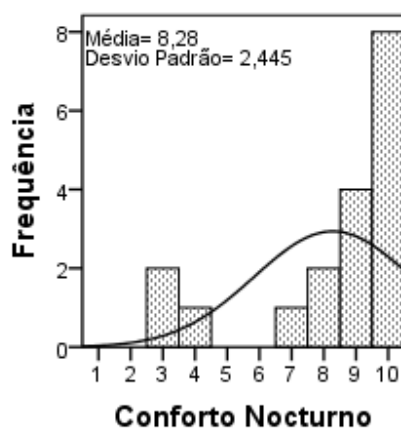


Gráfico 36. Histograma representativo do score de qualidade de vida, numa escala de 0 a 10, atribuído pelos donos aos seus animais.

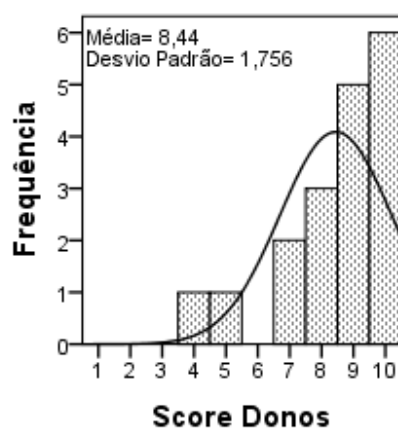


Gráfico 37. Histograma representativo da distribuição de score total de qualidade vida dos animais da amostra.

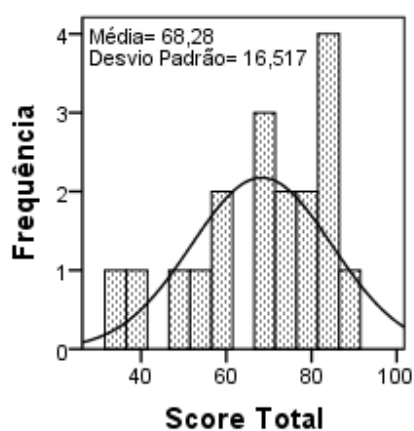
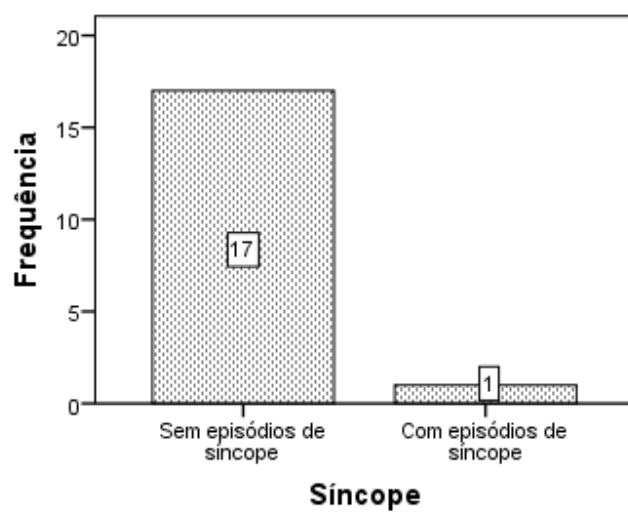


Gráfico 38. Distribuição dos animais da amostra em função de terem ou não sofrido episódios de síncope.



Anexo XIII - Sistemas de Classificação da Gravidade de Insuficiência Cardíaca

Tabela 14. Classificação da gravidade de insuficiência cardíaca segundo os critérios do International Small Animal Cardiac Health Council (adaptado de Ware, 2009b).

Classificação Funcional de Insuficiência Cardíaca de Acordo com o ISACHC (1995)

Classes		Subclasses
I	Doente assintomático	IA - Sinais de doença cardíaca, sem cardiomegália
		IB - Sinais de doença cardíaca com resposta compensatória (cardiomegália)
II	Insuficiência cardíaca ligeira a moderada	Sinais clínicos de insuficiência cardíaca evidentes em repouso ou com exercício ligeiro; Impacto adverso na qualidade de vida
III	Insuficiência cardíaca avançada. Sinais clínicos de ICC óbvios.	IIIA - O manejo da doença pode ser feito em casa
		IIIB - Hospitalização recomendada (choque cardiogénico, edema pulmonar grave, efusão pleural grave, ascite refractária)

Tabela 15. Classificação da gravidade de insuficiência cardíaca segundo os critérios modificados da New York Heart Association (adaptado de Ware, 2009b).

Classificação Funcional de Insuficiência Cardíaca Segundo a NYHA (escala modificada)

Classes	
I	Presença de doença cardíaca mas sem sinais de insuficiência cardíaca ou intolerância ao exercício; cardiomegália mínima ou ausente
II	Sinais de doença cardíaca com intolerância ao exercício; cardiomegália evidente à radiografia
III	Sinais de insuficiência cardíaca durante a actividade física normal ou durante a noite (p. ex. tosse, ortopneia); sinais radiográficos de cardiomegália significativa e edema pulmonar ou efusão pleural/abdominal
IV	Insuficiência cardíaca grave com sinais clínicos em repouso ou após actividade mínima; sinais radiográficos marcados de ICC e cardiomegália

Tabela 16. Classificação da gravidade de insuficiência cardíaca segundo os critérios propostos pelo painel de especialistas do American College of Veterinary Internal Medicine (adaptado de Atkins et al., 2009).

Classificação Funcional de Insuficiência Cardíaca Segundo o Painel de Especialistas ACVIM (2009)

Classes		Subclasses
A	Animais com risco elevado de desenvolver insuficiência cardíaca, mas sem alterações cardíacas estruturais identificáveis (p. ex. animais da raça CKCS sem sopro cardíaco)	
B	Animais com doença cardíaca estrutural, mas que nunca desenvolveram sinais clínicos de insuficiência cardíaca	B1 - Doentes assintomáticos sem sinais radiográficos ou ecocardiográficos de remodelação cardíaca em resposta a DDCVM
		B2 - Doentes assintomáticos com uma regurgitação valvular hemodinamicamente significativa, como evidenciado por achados radiográficos ou ecocardiográficos de dilatação cardíaca esquerda
C*	Doentes com sinais clínicos, actuais ou anteriores, de insuficiência cardíaca associada a doença cardíaca estrutural.	
D*	Doentes com doença cardíaca terminal, com sinais clínicos de insuficiência cardíaca causada por DDCVM que são refractários à terapia convencional	

* Os animais destas classes podem ainda ser divididos entre aqueles que necessitam de tratamento hospitalar agudo e os que podem ser tratados em casa.